

Contribution
à l'Étude Biologique et Clinique
des Sulfamides Diurétiques :
L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 1960

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Jean DUHEILLE

né le 22 Septembre 1928, à NANCY (Mthe-et-Mlle)

Interne des Hôpitaux de Nancy

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. HERBEUVAL, Professeur

Juges { M. NEIMANN, Professeur
M. LAMARCHE, Maître de Conf. Agrégé
M. LAMY, Agrégé

NANCY

SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES

1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Contribution
à l'Étude Biologique et Clinique
des Sulfamides Diurétiques :
L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 1960

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Jean DUHEILLE

né le 22 Septembre 1928, à NANCY (Mthe-et-Mlle)

Interne des Hôpitaux de Nancy



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. HERBEUVAL, Professeur

Juges { M. NEIMANN, Professeur
M. LAMARCHE, Maître de Conf. Agrégé
M. LAMY, Agrégé

NANCY

SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES

1962

Doyen : M. P. SIMONIN

Assesseur : M. C. FRANCK

Doyens Honoraires :

MM. LUCIEN, MERKLEN et Jacques PARISOT

Professeurs Honoraires :

MM. BOUIN, ANCEL, JACQUES, JEANDELIZE, FRUHINSHOLZ, SANTENOISE,
CHAILLEY-BERT, HAMANT, BINET, ABEL, CAUSSADE, MUTEL.

Professeurs :

Anatomie	M. BEAU.
Anatomie pathologique	M. FLORENTIN.
Bactériologie et parasitologie	M. HELLUY.
Chimie biologique	M. WOLFF.
Clinique chirurgicale A	M. CHALNOT.
Clinique chirurgicale B	M. BODART.
Clinique gynécologique	M. BERTRAND.
Clinique médicale A	M. MICHON P.
Clinique médicale B	M. KISSEL.
Clinique médicale infantile	M. NEIMANN.
Clinique obstétricale	M. VERMELIN.
Clinique ophtalmologique	M. THOMAS.
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD.
Clinique de la tuberculose	M. SIMONIN.
Clinique des voies urinaires	M. GUILLEMIN.
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL.
Embryologie	M. DOLLANDER.
Histologie	M. LEGAT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. MERKLEN.
Hygiène et médecine sociale	M. MELNOTTE.
Médecine légale	M. HEULLY.
Médecine du travail et réadaptation professionnelle et sociale	M. PIERQUIN.
Pathologie médicale	M. HERBEUVAL.
Physiologie	M. FRANCK.
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL.
Physique	M. BURG.
Stomatologie	M. HOUPERT.
Thérapeutique	M. LOUYOT.

Professeur à titre personnel :

Physiologie	M. GRANDPIERRE.
-------------------	-----------------

Professeurs sans chaire :

Anatomie pathologique	M. RAUBER.
Obstétrique	M. HARTEMANN J.
Physiologie	M. ARNOULD P.

Maîtres de Conférences Agrégés :

Anatomie	M. CAYOTTE.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE.
Chimie	M. PAYSANT.
Hygiène	M. SENAULT.
Médecine expérimentale	M. DEBRY.
Pharmacologie	N...
Physique	M. LAMARCHE.
	M. MARTIN (délégué)

Agrégés :

Chirurgie	M. LOCHARD.
Chirurgie	M. BENICHOUX.
Chirurgie	M. SOMMELET.
Chirurgie	M. MICHON J.
Chirurgie	M. GROSDIDIER (délégué)
Dermatologie	M. BEUREY.
Médecine	M. FAIVRE.
Médecine	M. HARTEMANN P.
Médecine	M. DUREUX.
Médecine	M. LARCAN.
Médecine infantile	M. PIERSON M.
Neurologie	M. ARNOULD G.
Neuro-chirurgie	M. LEPOIRE.
Obstétrique	M. RIBON.
Ophthalmologie	M. ALGAN.
Oto-rhino-laryngologie	M. GOSSEREZ.
Pneumo-phtisiologie	M. LAMY

Chargés de Cours :

Anatomie médico-chirurgicale	M. CAYOTTE, Maître de Conf. Agrégé.
Cardiologie	M. FAIVRE, Professeur Agrégé.
Chirurgie et orthopédie infantiles ...	M. BEAU, Professeur.
Gériatrie	M. HERBEUVAL, Professeur.
Hématologie et transfusion sanguine ..	M. REMIGY.
Maladies infectieuses	M. GERBAUT.
Maladies mentales	M. HACQUARD.
Ophthalmologie	M. CORDIER, Agrégé libre.
Pathologie obstétricale	M. HARTEMANN J., Prof. sans chaire.
Physiologie obstétricale	M. RICHON, Agrégé libre.
Psychiatrie infantile	M. MEIGNANT.
Sémiologie et propédeutique chirurgi- cales	M. ANDRÉ, Agrégé libre.

Agrégés Libres :

Chirurgie	M. PIETRA.
Chirurgie	M. ARNULF.
Chirurgie	M. ANDRÉ.
Obstétrique	M. RICHON.
Ophthalmologie	M. CORDIER.

Enseignements Complémentaires
Certificats d'Etudes Spéciales, Diplômes et Attestations d'Etudes :

Anesthésiologie	M. CHALNOT, Professeur.
Bactériologie médicale et technique ...	M. BODART, Professeur.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	M. HELLUY, Professeur.
Cardiologie	M. MERKLEN, Professeur.
Chirurgie générale	M. PERNOT, Chargé de Cours.
Chirurgie et orthopédie infantiles	M. CHALNOT, Professeur.
Dermato-vénéréologie	M. BODART, Professeur.
Endocrinologie clinique	M. BEAU, Professeur.
Génétique	M. BEUREY, Agrégé.
Gynécologie	M. HARTEMANN P., Agrégé.
Hématologie	M. NEIMANN, Professeur.
Hydrologie et climatologie	M. BERTRAND, Professeur.
Hygiène, action sanitaire et sociale ...	M. DELACOTE, Chargé de Cours.
Electro-radiologie	M. MICHON, Professeur.
Médecine aéronautique	M. REMIGY, Chargé de Cours.
Médecine générale	M. MERKLEN, Professeur.
Médecine légale	M. FRANCK, Professeur.
Médecine du travail	M. GRANDPIERRE, Professeur.
Neuro-Psychiatrie	M. KISSEL, Professeur.
Obstétrique	M. MICHON, Professeur.
Ophthalmologie	M. HERBEUVAL, Professeur.
Oto-rhino-laryngologie	M. HEULLY, Professeur.
Pédiatrie et puériculture	M. PIERQUIN, Professeur.
Pneumo-physiologie	M. KISSEL, Professeur.
Radiodiagnostic	M. ARNOULD G., Agrégé.
Rhumatologie	M. MEIGNANT, Chargé de Cours.
Sérologie	M. HACQUARD, Chargé de Cours.
Stomatologie	M. VERMELIN, Professeur.
Urologie	M. HARTMANN J., Professeur sans chaire
	M. RIBON, Agrégé.
	M. THOMAS, Professeur.
	M. CORDIER, Agrégé libre.
	M. GRIMAUD, Professeur.
	M. NEIMANN, Professeur.
	M. PIERSON M., Agrégé.
	M. SIMONIN, Professeur.
	M. LAMY, Agrégé.
	M. BRIQUEL, Chargé de Cours.
	M. ANTOINE, Chargé de Cours.
	M. LOUYOT, Professeur.
	M. HELLUY, Professeur.
	M. GOSSEREZ, Agrégé.
	M. GUILLEMIN, Professeur.

Secrétaire : M. SEUROT

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur René HERBEUVAL

Professeur de Pathologie Médicale

Il a bien voulu nous accueillir parmi ses élèves et mettre à notre disposition ce merveilleux instrument de travail qu'est un laboratoire. Chaque jour, au contact de son esprit dynamique et enthousiaste, de sa curiosité scientifique toujours en éveil, nous apprenons à mieux connaître les joies de la recherche.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre respectueux attachement.

A NOS JUGES,

Monsieur le Professeur N. NEIMANN,

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Durant une année d'internat, il a bien voulu nous faire bénéficier de la clarté de son enseignement clinique et de sa vaste culture scientifique. La précision et la logique de sa pensée médicale restent pour nous un exemple.

Qu'il soit assuré de notre respectueux dévouement.

Monsieur le Professeur M. LAMARCHE,

Maître de Conférences Agrégé de Pharmacologie

Il a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous faire bénéficier de la documentation de son service.

Qu'il en soit remercié.

Monsieur le Professeur P. LAMY,

Professeur Agrégé de Pneumo-Phtisiologie

Il sut, lorsque nous étions son externe, nous enseigner avec une amicale bienveillance l'art d'examiner un malade et de préciser un diagnostic.

Qu'il soit assuré de notre profond attachement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX,

Monsieur le Professeur L. CAUSSADE,

Professeur Honoraire de Clinique Médicale Infantile

Il guida avec indulgence nos premiers pas dans la Médecine des Enfants, et nous fit l'honneur de suivre avec une bienveillante attention chaque étape de notre vie dans les Hôpitaux, nous prodiguant les encouragements les plus précieux.

Nous le remercions de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné, et nous l'assurons de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur E. VEZEAUX DE LAVERGNE,

Maître de Conférences Agrégé de Bactériologie

Il nous a accueilli au Laboratoire Central des Cliniques, où il nous a permis, par son enseignement et ses conseils, de compléter nos connaissances biologiques théoriques et pratiques.

Nous l'assurons de notre respectueux dévouement.

A NOS MAITRES DANS L'EXTERNAT,

Monsieur le Professeur HAMANT,
Professeur Honoraire de Clinique Chirurgicale.

Monsieur le Professeur LOUYOT,
Professeur de Thérapeutique.

Monsieur le Professeur J. GIRARD (In Memoriam)
Professeur de Pathologie Médicale.

Monsieur le Professeur GUILLEMIN,
Professeur de Clinique des Voies Urinaires.

Monsieur le Professeur BODART,
Professeur de Clinique Chirurgicale.

Monsieur le Professeur P. L. DROUET (In Memoriam)
Professeur de Clinique Médicale.

Monsieur le Professeur VEZEAUX DE LAVERGNE
(In Memoriam)
Professeur de Bactériologie.

*Nous leur devons notre formation clinique.
Qu'ils soient assurés de notre reconnaissance.*

A NOS MAITRES DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG,

Monsieur le Professeur P. MANDEL,
Professeur de Chimie Biologique

Messieurs les PROFESSEURS
de l'Institut de Physiologie de la Faculté des Sciences

*Nous leur devons notre formation scientifique
et biologique.*

*Nous les remercions des encouragements qu'ils
voulurent bien nous prodiguer au cours de nos
études et de la bienveillance qu'il nous témoignèrent,
et nous les assurons de notre respectueux dévouement.*

A MES PARENTS.

*Qui m'ont donné l'exemple d'une vie toute de probité
et de droiture et m'ont permis, par leur aide de tous les
instants, d'accomplir de passionnantes études.*

En témoignage de filiale affection.

A MA SOEUR.

En gage de sincère affection.

Au Docteur G. CUNY,
Assistant des Hôpitaux

Dont la chaude amitié et le soutien sans défaillance furent pour nous un puissant réconfort en des heures difficiles, et à qui nous sommes heureux d'exprimer toute la joie que nous ressentons de pouvoir aujourd'hui travailler à ses côtés.

Nous l'assurons de notre indéfectible attachement et de notre fidèle amitié.

A nos Amis de la Maison Départementale de Secours,

Au Docteur GILGENKRANTZ,
Assistant des Hôpitaux.

Au Docteur CHERRIER,
Interne des Hôpitaux

Au Docteur HERTZOG,
Interne des Hôpitaux

Dont la collaboration permit la réalisation de ce travail d'équipe.

Au Professeur M. PIERSON,
Professeur Agrégé de Médecine Infantile

*Il fut notre Interne, puis notre Chef de Clinique.
Il a bien voulu nous accorder son amitié.*

Qu'il soit assuré de notre sincère attachement.

A Monsieur le Professeur LOCHARD,
Professeur Agrégé de Chirurgie

A Monsieur le Docteur BRIQUEL,
Assistant des Hôpitaux

Qui nous vinrent en aide dans des moments difficiles, et que nous assurons de notre sincère reconnaissance.

Au Personnel du Laboratoire de la Maison Départementale
de Secours,

Mademoiselle F. FLESCHE,

Mademoiselle M. CHRISTOPHE,

Mademoiselle M. BERTRAND,

Que nous remercions de leur collaboration compétente et dévouée.

Aux Laboratoires CIBA,

Qui fournirent aimablement les produits utilisés pour notre étude, et qui mirent gracieusement à notre disposition leur documentation pharmacologique.

S E R M E N T

SUR MA CONSCIENCE, EN PRESENCE DE
MES MAITRES ET DE MES CONDISCIPLES, JE
JURE D'EXERCER LA MEDECINE SUIVANT LES
LOIS DE LA MORALE ET DE L'HONNEUR, ET
DE PRATIQUER SCRUPULEUSEMENT TOUS
MES DEVOIRS ENVERS LES MALADES, MES
CONFRERES ET LA SOCIETE.

Contribution
à l'Étude Biologique et Clinique
des Sulfamides Diurétiques :
L'Hydrochlorothiazide

INTRODUCTION

Nous voudrions montrer, au cours de cette étude consacrée à un agent diurétique nouveau, le 6-chloro-7-sulfamyl-3,4-dihydro (2 H)-1,2,4-benzothiadiazine - 1,1-dioxyde, ou hydrochlorothiazide (n.c.), que l'un des guides les plus sûrs qui puissent diriger le médecin dans sa recherche d'un traitement efficace est la confrontation des modifications biologiques provoquées par l'administration des médicaments et des perturbations de l'équilibre physiologique entraînées par la maladie.

Si les bases de la thérapeutique sont en effet longtemps restées empiriques, une évolution vers une rigueur de plus en plus proche de celle des disciplines scientifiques s'est dessinée depuis le siècle dernier, où l'on vit la pharmacologie se renouveler et faire non seulement appel à l'observation clinique et anatomo-histologique, mais suivre Claude BERNARD dans la voie de l'expérimentation physiologique, s'appuyer sur une connaissance biologique de plus en plus fine de l'être vivant, et mettre en œuvre les moyens d'investigation les plus poussés mis à sa disposition par les sciences fondamentales.

C'est que l'essor prodigieux de la biologie nous permet une compréhension chaque jour plus approfondie des mécanismes qui régissent la vie, tant sur le plan de l'organisme considéré dans sa totalité, avec les rapports complexes des nombreux organes, appareils et systèmes qui le constituent, qu'au niveau de la cellule et de ses organites, dont les multiples activités enzymatiques nous invitent à pénétrer jusque dans les domaines les plus secrets de la chimie moléculaire.

Les travaux qui permettent un tel progrès de nos connaissances sont, certes, menés le plus souvent dans un but désintéressé. Il n'en reste pas moins vrai que des applications d'une portée pratique considérable peuvent en résulter, et qu'en retour

les essais de transposition pratique de données théoriques peuvent inciter à entreprendre de nouvelles et fructueuses recherches dans des directions dont l'intérêt pouvait, de prime abord, ne pas apparaître. La suite des démarches de la pensée qui conduisirent à synthétiser le médicament nouveau qui fait l'objet de notre étude nous fournira un excellent exemple de ces profitables échanges entre la recherche pure et ses applications. Eut-on pu penser, en 1931, que les observations de BRINKMAN et MARGARIA découvrant l'action catalytique des solutions diluées d'hémoglobine sur l'hydratation de l'anhydride carbonique allaient être à l'origine d'un nombre considérable de travaux, aboutissant à de remarquables applications cliniques ?

Depuis quelques années, en effet, le groupe des médicaments à action diurétique s'est enrichi d'une classe de produits au mode d'action entièrement original, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, dont dérive l'hydrochlorothiazide. Nous tenterons de montrer, dans un premier chapitre de notre étude, comment, grâce à quelques observations privilégiées préparées par de solides connaissances physiologiques préalables, puis exploitées par une expérimentation systématique intensive, on est parvenu successivement à mettre en évidence les rôles multiples joués par l'anhydrase carbonique dans l'organisme, à démontrer l'inhibition spécifique de cette enzyme par les dérivés sulfamidés, pour découvrir enfin des applications thérapeutiques inattendues de ces produits considérés jusqu'alors comme uniquement anti-infectieux et promus soudain au rang de diurétiques d'une efficacité et d'une innocuité remarquables.

Après ce rappel historique, nous aborderons l'étude des bases physiologiques de la médication diurétique par les dérivés sulfamidés, en exposant d'abord le rôle physiologique de l'anhydrase carbonique, puis les perturbations biologiques qui résultent de l'action de ses inhibiteurs. Nous décrirons alors la structure et les propriétés pharmacodynamiques de l'Hydrochlorothiazide, en insistant particulièrement sur les modifications de l'équilibre hydroélectrolytique qui font suite à son administration, en nous appuyant tant sur les observations que nous avons pu recueillir à la Maison Départementale de Secours de Nancy, que sur les données fournies par différents auteurs.

Nous chercherons, par la comparaison de ce tableau biologique avec ceux entraînés par l'administration de diurétiques de nature différente, organomercuriels, ou inhibiteurs purs de

l'anhydrase carbonique, à comprendre le mode d'action original de ce produit, et nous tenterons à ce propos d'esquisser les rapports possibles entre la structure chimique du médicament et son activité pharmacodynamique.

En possession de ces données pharmacologiques, nous nous efforcerons alors de dégager les indications thérapeutiques de ce nouveau médicament, en passant en revue les perturbations biologiques enregistrées au cours de diverses affections et en recherchant dans quelle mesure elles seront corrigées sous l'effet pharmacodynamique de l'Hydrochlorothiazide. Cette même connaissance des troubles physiopathologiques nous aidera à discerner les contre-indications éventuelles du produit. Les conclusions de cette étude théorique seront, bien entendu, vérifiées à chaque instant par confrontation avec les résultats cliniques et biologiques observés au cours des premiers essais nancéiens, ou recueillis dans la littérature médicale se rapportant à ce sujet.

ETUDE HISTORIQUE

Depuis l'étude physico-chimique, vers 1900, de la réaction d'hydratation du gaz carbonique en acide carbonique, montrant la lenteur de cette conversion en l'absence de catalyseur, un problème était posé à la sagacité des physiologistes : comment l'organisme vivant, animal ou végétal parvenait-il à éliminer avec une rapidité suffisante les grandes quantités d'acide carbonique formées au cours de son métabolisme ? Cette question devenait particulièrement irritante lorsqu'on considérait les vertébrés aériens, chez lesquels la rapidité de la circulation sanguine pulmonaire s'accordait mal avec une réaction aussi lente. Une première réponse fut apportée par HENRIQUES, en 1928 : cet auteur, étudiant la libération de gaz carbonique par des solutions de bicarbonates sous l'influence d'acides faibles, remarqua que ces mélanges perdaient plus facilement leur CO_2 en présence d'une solution concentrée d'hémoglobine que lorsque les solutions acide et bicarbonatée étaient mélangées l'une à l'autre sans addition d'aucune sorte. Peu après, HAWKINS et VAN SLYKE retrouvaient le même effet, avec des solutions d'hémoglobine vingt fois plus diluées.

Cette constatation attira l'attention de différents auteurs, particulièrement de BRINKMAN et MARGARIA qui, presque en même temps que DICKEN et MOOK, mirent en évidence, en 1931, la nature catalytique de l'action des solutions d'hémoglobine, actives même à de fortes dilutions (1/100 000) et qui firent une étude précise de la cinétique de la réaction sous leur influence. L'année suivante, MELDRUM et ROUGHTON montrèrent que l'action catalytique n'était pas due à l'hémoglobine elle-même, mais à une impureté contenue dans les préparations utilisées par les auteurs précédents, et qu'ils parvinrent à isoler et à concentrer à un degré tel que la poudre obtenue, à la concentration de une partie (en poids) pour dix millions, suffisait encore à doubler la vitesse de libération du gaz carbonique par rapport à un témoin dépourvu de catalyseur. Presque simultanément, deux autres auteurs, STADIE et O'BRIEN

parvenaient aux mêmes résultats, isolant également une préparation hautement active. Sur la suggestion d'EGGLELTON, l'enzyme nouvelle ainsi découverte, et qui n'avait pu être identifiée à aucune de celles connues jusqu'alors, fut dénommée anhydrase carbonique.

A partir de ce moment s'épanouit toute une floraison de travaux s'efforçant les uns d'élucider la nature de l'enzyme et de préciser son mode d'action, les autres de le mettre en évidence dans les organismes les plus divers, pour en étudier la répartition et poser ainsi les premiers jalons délimitant le domaine où allaient être menées les investigations physiologiques ultérieures.

A la première catégorie appartiennent les travaux de MELDRUM et ROUGHTON, qui démontrent la nature protéique de l'enzyme, en constatant son inactivation par les agents dénaturants, et découvrent ses premiers inhibiteurs non spécifiques, non seulement les *cyanures*, dont BRINKMAN et MARGARIA avaient déjà constaté l'action réversible sur leurs préparations d'hémoglobine, mais aussi l'hydrogène sulfuré, l'azothydrate de sodium, substances que l'on savait déjà inhiber diverses métallo-enzymes : on a, dès ce moment, de bonnes raisons de penser que l'anhydrase carbonique appartient à la même catégorie de métallo-protéines. Il faudra attendre les travaux de KEILIN et de MANN, menés entre 1938 et 1940, dans le cadre d'une étude systématique de métallo-protéines sanguines, pour identifier au zinc le métal qui entre dans la constitution de l'enzyme. Vers la même époque, plusieurs auteurs parviennent à déterminer le poids moléculaire de l'anhydrase carbonique des hématies de mammifères, grâce aux méthodes d'électrophorèse libre en canaux et d'ultracentrifugation qui viennent d'être mises au point par TISELIUS et par SVEDBERG. C'est également vers 1941 que sont menées les premières études de la structure de l'enzyme : alors que KEILIN et MANN insistent sur l'importance de l'atome de zinc, SCOTT et MENDIVE, après avoir obtenu l'enzyme à l'état cristallisé, démontrent l'absence de groupements-SH libres dans la copule protéique et excluent l'anhydrase carbonique animale du groupe des thiols-enzymes. Les tentatives de détermination du mode d'action resteront, par contre, infructueuses et l'on ne sait pas aujourd'hui encore si le premier produit formé lors de l'hydratation de l'anhydride carbonique est l'acide carbonique non dissocié, ou l'ion bicarbonate.

L'étude systématique de la répartition de l'enzyme dans le monde vivant, animal ou végétal resta longtemps tributaire des méthodes de dosage manométrique de BRINKMAN ou colorimétrique

de PHILPOT et PHILPOT. Ces techniques ne permettent d'opérer que sur des extraits tissulaires, et l'interprétation des résultats obtenus est fort malaisée : des erreurs considérables peuvent être entraînées par la moindre trace de sang souillant les préparations, en raison de l'activité anhydrasique extraordinairement élevée des hématies. Il ne faut donc pas s'étonner des discordances relevées entre les différents mémoires consacrés à l'anhydrase carbonique dans les quelques années qui suivirent sa découverte. L'apparition, en 1949, d'une technique histochimique de détection de l'enzyme apporta une élégante solution à ce problème.

Les premières publications de BRINKMAN et de MELDRUM et ROUGHTON font déjà état de déterminations d'activité anhydrasique dans de nombreux tissus. Une estimation plus précise de cette activité résultera de la découverte par KEILIN et MANN d'inhibiteurs spécifiques de l'anhydrase, qui permettront de tenir compte de l'influence non spécifique des extraits tissulaires sur la cinétique de la réaction réversible d'hydratation de l'anhydride carbonique, et de calculer la part de l'activité totale qui revient en propre à l'anhydrase carbonique.

On pourrait affirmer, un peu paradoxalement, que l'étude physiologique de l'anhydrase carbonique commença avant même la découverte de ce facteur enzymatique : les observations de HENRIQUES, de BRINKMAN et MARGARIA, se rapportant à l'activation de la réaction de déshydratation réversible de l'acide carbonique par les solutions d'hémoglobine, représentent en fait la première étude du rôle de l'anhydrase dans les phénomènes respiratoires. MELDRUM et ROUGHTON poursuivirent ces études, qui reçurent une nouvelle impulsion lors de l'apparition, après 1940, des inhibiteurs spécifiques. (ROUGHTON et collaborateurs, STEVENSON, LOCKE, etc...).

Au cours d'une importante suite de travaux, DAVENPORT et ses collaborateurs parvinrent à mettre en évidence le rôle primordial joué par l'anhydrase carbonique dans la sécrétion d'acide chlorhydrique par la muqueuse gastrique ; là encore, l'aide fournie par les inhibiteurs spécifiques de KEILIN et MANN fut extrêmement précieuse et vint apporter un appui décisif à l'argumentation des auteurs.

La présence de taux élevés d'activité anhydrasique dans le tissu rénal servit de point de départ aux travaux expérimentaux de PITTS et ALEXANDER qui devaient compléter le schéma du fonctionnement rénal proposé par PETERS et VAN SLYKE. L'attention des auteurs avait été attirée par les observations de SOUTHWORTH,

remarquable, en 1937, l'alcalinisation des urines de sujets traités par les sulfamides ; reprenant, pour leur propre compte, des suggestions émises par BECKMAN, ROSSMEISL, PETTINGILI, BARBARA et BAUER en 1940, et par FREE, DAVIES et MYERS en 1943, PITTS et ALEXANDER entreprirent une vérification expérimentale qui confirma pleinement l'existence d'un mécanisme tubulaire rénal de lutte contre l'acidose, dans le jeu duquel l'anhydrase carbonique intervenait de façon prépondérante. L'utilisation thérapeutique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique devait confirmer, à la suite des premiers essais de SCHWARTZ, en 1949, le bien fondé de cette conception et en assurer la vérification par d'innombrables observations.

L'intervention de l'anhydrase carbonique dans la sécrétion externe du pancréas pouvait être soupçonnée à la suite des travaux d'HAMMARSTEN et JORPES mettant en évidence l'acidification du suc pancréatique après une sécrétion expérimentale prolongée. Les travaux de BRINKMAN démontraient d'ailleurs la richesse de cet organe en anhydrase. La confirmation de cette hypothèse fut apportée assez tardivement par l'emploi d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par BIRNBAUM et HOLLANDER, en 1953.

C'est assez tardivement également, en 1955, que l'intervention de l'anhydrase carbonique dans la sécrétion sudorale fut démontrée par BRAUN-FALCO et RATHJENS.

L'activité anhydrique élevée des procès ciliaires a fait soupçonner l'intervention de l'enzyme dans la sécrétion de l'humeur aqueuse. L'utilisation thérapeutique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique au cours du glaucome subaigu et chronique fournit un argument de valeur en faveur d'une telle hypothèse.

L'étude du rôle physiologique de l'anhydrase carbonique ne s'est pas limitée au seul domaine des mammifères, et d'importants travaux ont été consacrés à démontrer son intervention dans les processus métaboliques des autres vertébrés, poissons, batraciens, reptiles, oiseaux, chez les invertébrés, et dans le règne végétal. Signalons, par exemple, les nombreux travaux portant sur la « glande à gaz » qui permet les variations rapides du volume de la vessie natale des poissons, et dont la richesse en anhydrase carbonique est remarquable (LEINER, 1938 ; SOBOTKA, 1941 ; FANGE, 1950 ; GOOR, 1948 ; MAETZ, 1956). Notons au passage le rôle joué par l'enzyme dans la sécrétion des coquilles calcaires par l'oviducte des oiseaux ou par le manteau des mollusques, et qui fit envisager également son intervention dans les processus de calcification des

vertébrés (MELDRUM et ROUGHTON), sans que l'on possède de preuves décisives sur ce point. Citons également l'intervention de l'anhydrase carbonique dans la photosynthèse où son rôle est d'accélérer la formation d'acide carbonique dont les chloroplastes font une abondante consommation (NEISH, 1938 ; DAY et FRANKLIN, 1946).

Les premiers inhibiteurs de l'anhydrase carbonique furent découverts en même temps que l'enzyme elle-même, ainsi que nous l'avons vu. Quelques années plus tard, BOOTH mettait en évidence l'existence d'un inhibiteur plasmatique, présent dans le sérum de différentes espèces, et auquel on crut pouvoir attribuer un rôle de premier plan dans les phénomènes de transport du CO_2 . Il fallut cependant bientôt revenir sur cette hypothèse, d'assez nombreuses espèces, dont l'homme, étant dépourvues de cet inhibiteur. Un récent travail de MAETZ indique que ce facteur plasmatique aurait été isolé dans le laboratoire de LEINER, où sa purification a été entreprise.

C'est à MANN et KEILIN que devait revenir le mérite de découvrir l'action inhibitrice véritablement spécifique des dérivés sulfamidés sur l'anhydrase carbonique. Une observation effectuée lors des études biologiques intensives qui suivirent l'apparition retentissante des sulfamides de DOMAGK, reconnues d'emblée comme des médicaments anti-infectieux les plus puissants que l'on ait jamais connus, mit les auteurs anglais sur la voie de leur découverte. SOUTHWORTH décèle en effet, en 1937, deux cas d'acidose clinique sur cinquante sujets traités par les sulfamides. Entreprenant alors une étude systématique du phénomène, cet auteur découvre dans quinze cas sur quinze une baisse de la réserve alcaline, de 14,1 volumes pour 100 en moyenne. L'année suivante, cette observation est confirmée par plusieurs publications (HELMHOLZ et OSTERBERG, COOK et BUCHTEL, HARTMANN et collaborateurs). MANN et KEILIN firent alors le rapprochement décisif entre ces troubles de l'équilibre acido-basique et le rôle joué par l'anhydrase carbonique dans le transport sanguin du CO_2 . Ils confirmèrent le bien fondé de leur hypothèse en démontrant *in vitro* l'inhibition de l'anhydrase carbonique par le para-amino-benzène-sulfamide. Poussant plus loin leurs investigations, ils mirent en évidence la nécessité de la présence d'une fonction sulfonamide non substituée, et l'inutilité de la fonction amine située en para dans l'activité inhibitrice des divers dérivés sulfamidés étudiés ; ainsi était esquissée l'étude des rapports *entre structure chimique et activité pharmaco-dynamique* qui devait conduire à la synthèse d'inhibiteurs de plus en plus puissants, puis de mieux en mieux adaptés

aux buts thérapeutiques recherchés. DAVENPORT, en 1945 et 1946, étudie l'activité de sulfamides à squelette benzénique, puis KREBS, en 1948, complète les connaissances déjà acquises sur les rapports entre structure chimique et activité inhibitrice et révèle la valeur de l'acide para-sulfamido-benzoïque, inhibiteur puissant et peu toxique, de constitution simple, et qui sera largement utilisé pour l'expérimentation physiologique. En 1950, ROBLIN et CLAPP mettent au point la synthèse des sulfamides à squelette hétérocyclique, dont l'activité inhibitrice est étudiée par MILLER, DESSERT et ROBLIN. Cette contribution est extrêmement importante, tant d'un point de vue théorique, par les précisions nouvelles apportées à la connaissance des rapports entre structure chimique et activité, que du point de vue pratique, car on voit apparaître, pour la première fois, le *2-acétylamino-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamide* qui, sous la dénomination commune d'*Acétazolamide*, sera le premier inhibiteur de l'anhydrase carbonique utilisé en tant que tel en thérapeutique. Les composés étudiés sont les plus puissants qui aient jamais été synthétisés, et ce succès confirme l'exactitude des règles qui avaient incité les auteurs à entreprendre ces travaux. L'expérimentation clinique très vaste subie par ce nouveau produit allait rapidement en révéler les défauts, mineurs il est vrai, mais qu'il pouvait être utile de pallier. Le fruit de ces nouvelles recherches fut la synthèse par NOVELLO et SPRAGUE, en 1957, d'un composé dont les propriétés physiologiques devaient se révéler particulièrement originales, le 6-chloro-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxyde expérimenté cliniquement sous la dénomination de Chlorothiazide, après que l'étude physiologique en ait été effectuée par MOYER, FORD et SPURR d'une part, et par BEYER, BAER, RUSSO et HAIMBACH, d'autre part, en 1957. Les premiers résultats cliniques devaient être rapportés par FORD, MOYER et SPURR dans le courant de la même année. L'effort des chimistes organiciens ne devait cependant pas se relâcher, et de nouveaux produits dérivés du chlorothiazide viennent de faire leur apparition : le 6-trifluorométhyl-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxyde, ou Fluméthiazide, et son dérivé dihydrogéné en 3,4, l'Hydro-Fluméthiazide, d'une part, et, d'autre part, le dérivé dihydrogéné en 3,4 du chlorothiazide, le 6 chloro-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ou Hydro-Chlorothiazide, synthétisé par de STEVENS et ses collaborateurs en 1958, étudié pharmacologiquement par CHART et ses collaborateurs et qui fera l'objet de notre travail ⁽¹⁾. Bien que ces dérivés du noyau

(1) Ce produit est commercialisé sous le nom déposé d'« ESIDREN ».

benzothiadiazine se distinguent par diverses propriétés des substances uniquement inhibitrices de l'anhydrase carbonique, telle l'acétazolamide, ils n'en conservent pas moins une certaine activité inhibitrice dont on doit tenir compte pour comprendre leur mécanisme d'action.

Aussi croyons-nous utile, avant d'exposer les résultats cliniques et biologiques obtenus au cours de l'utilisation thérapeutique de l'hydrochlorothiazide, de rappeler le rôle physiologique de l'anhydrase carbonique et l'action pharmacologique et biologique de ses inhibiteurs, ce qui nous permettra de mieux comprendre le mode d'action de ce médicament, d'en faire plus clairement ressortir l'originalité, et d'en préciser les indications avec une certitude accrue.

PREMIERE PARTIE

BASES BIOLOGIQUES

A - L'Anhydrase Carbonique

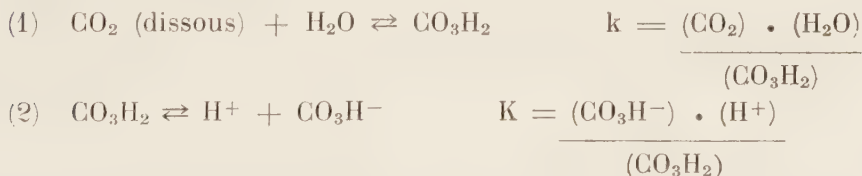
BASES BIOLOGIQUES DU TRAITEMENT PAR LES INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

A — ROLE PHYSIOLOGIQUE DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

a) Cinétique de la réaction d'hydratation réversible de l'anhydride carbonique.

Nous ne saurions mieux illustrer l'importance du rôle joué par l'anhydrase carbonique qu'en rappelant très brièvement son intervention dans le transport sanguin du gaz carbonique. On sait que la majeure partie des *cinquante à soixante volumes pour cent* d'anhydride carbonique contenus dans le plasma normal s'y trouvent sous forme d'anions bicarbonate, trois volumes pour cent seulement y sont dissous, à l'état libre, dont un millième serait hydraté en acide carbonique CO_3H_2 non isolable.

Les proportions relatives de ces trois formes sont régies par les équilibres suivants, soumis à la loi d'action de masse :



La concentration en CO_2 dissous étant proportionnelle à la pression partielle P_{CO_2} de ce gaz dans la solution, et la concentration en eau pouvant être considérée comme constante, l'équation (1) peut encore s'écrire, si a est le coefficient de solubilité du CO_2 dans l'eau :

$$(3) \quad k' = \frac{a \text{ P}_{\text{CO}_2} / 760}{(\text{CO}_3\text{H}_2)}$$

En remplaçant (CO_3H_2) , au dénominateur de l'équation d'équilibre (2) par sa valeur tirée de l'équation (3), on se rend aisément compte de l'interdépendance des concentrations en ions H^+ — donc du pH — en ions bicarbonates, et de la pression partielle du CO_2 :

$$(4) \quad K' = \frac{(\text{CO}_3\text{H}^-) \cdot (\text{H}^+)}{a \text{ P}_{\text{CO}_2} / 760} \quad \text{d'où} \quad \text{pH} = \text{pK}' + \log - \frac{(\text{CO}_3\text{H}^-)}{\frac{a}{k'} \text{ P}_{\text{CO}_2} / 760}$$

(d'après ROSSIER).

C'est ainsi qu'une chute de la pression partielle en CO_2 , telle que celle rencontrée dans les capillaires pulmonaires, entraîne un réajustement des concentrations en acide carbonique, bicarbonates et ions H^+ par le jeu des réactions équilibrées et réversibles (1) et (2) : le bilan de ces modifications se solde par un départ de CO_2 aux dépens du stock plasmatique de bicarbonates, en passant par le stade d'acide carbonique libre. Si la dissociation de l'acide carbonique en ions CO_3H^- et H^+ est pratiquement instantanée (réaction 2), il n'en est pas de même de la réaction d'hydratation de l'anhydride carbonique (ou de deshydratation de l'acide carbonique, réaction 1), qui est relativement lente : à 37°C , sous la pression atmosphérique, elle met plusieurs minutes pour approcher à moins de 10 % de son taux d'équilibre. Or, le sang ne séjourne que quelques secondes dans les capillaires pulmonaires. Il est donc évident que la réaction (1) doit être accélérée plusieurs centaines de fois pour que l'épuration pulmonaire du gaz carbonique puisse être assurée. Il en est de même au niveau des tissus, où cette réaction se produit en sens inverse et doit être elle aussi catalysée pour éviter toute accumulation d'anhydride carbonique, ou pour répondre efficacement, ainsi que nous le verrons, aux besoins de certaines glandes à sécrétion externe.

Le rôle catalytique, d'abord attribué à l'hémoglobine à la suite des travaux de HENRIQUES et de BRINKMAN et MARGARIA, lui fut bientôt retiré après que MELDRUM et ROUGHTON eurent montré que des préparations protéiques absolument incolores, donc dépourvues du pigment respiratoire, conservaient une activité catalytique satisfaisante. L'isolement de l'anhydrase carbonique, couronné par sa cristallisation par SCOTT et FISHER, allait lever tous les doutes et permettre une étude détaillée de l'enzyme.

b) Propriétés physico-chimiques de l'anhydrase carbonique.

L'anhydrase carbonique catalyse la réaction réversible (1) sans en modifier l'équilibre. A l'état pur, elle se présente sous la forme d'une poudre blanche amorphe. Cristallisée dans l'acétone ammoniacale, elle forme de minces paillettes qui se révèlent anisotropes en lumière polarisée lorsqu'elles sont examinées par un de leurs bords, mais ne dévient pas le plan de polarisation lorsqu'elles sont vues de face.

Son poids moléculaire, calculé d'après sa mobilité électrophorétique, sa constante de diffusion ($9,0 \times 10^{-7}$ cm²/sec) et sa constante de sédimentation à l'ultracentrifugation (2,8 S), est d'environ 30 000. Son point iso-électrique se situe à pH 5,3 (PETERMAN et HAKALA, 1942).

L'analyse chimique de préparations très purifiées titrant 10 000 unités par milligramme révèle une teneur en cendres de 0,3 pour 100, une teneur en azote voisine de 15 pour 100 (SCOTT et FISCHER, 1942). Mais le point le plus important est la présence de 0,2 à 0,3 pour 100 de zinc, découverte par KEILIN et MANN, en 1939, et confirmée par les auteurs ultérieurs (SCOTT et FISCHER, 1942). Ce pourcentage correspond sensiblement à un atome métallique par molécule d'enzyme.

Les études de TUPPER, WATTS et WORMALL (1951) ont précisé l'état sous lequel se trouve l'atome de zinc à l'intérieur de l'anhydrase carbonique : le métal est très solidement fixé à l'édifice moléculaire, dont il fait partie intégrante, et ne peut être échangé avec le zinc radioactif ⁶⁵Zn d'une solution dans laquelle l'anhydrase a été dissoute, même après trente-deux jours de contact. Pas plus qu'il n'y a d'échange avec l'ion Zn⁺⁺ libre, il ne peut y avoir permutation avec le métal de composés zinciques simples, tels que le complexe zinc-glycocolle.

De plus, KEILIN et MANN avaient déjà noté, en 1939, que cet atome métallique était indispensable à l'activité catalytique de l'anhydrase, ils avaient constaté, en effet :

- le parallélisme entre la teneur en zinc et l'activité de leurs préparations, même les plus pures ;
- l'inhibition réversible par KCN, H₂S et N₃Na, qui sont des inhibiteurs spécifiques des catalyseurs métalliques ;
- l'absence d'autres métaux dans les préparations les plus pures.

Des études plus récentes de KELLER (1955) sont venues apporter d'importantes précisions à ce sujet, en complétant les travaux de VAN GOOR (1943-1948). Cet auteur était parvenu à scinder l'anhydrase en deux fractions, l'une thermostable, adsorbable sur phosphate bicalcique, l'autre thermolabile et non adsorbée. La fraction thermostable était pratiquement dépourvue d'activité enzymatique, tandis que la fraction thermolabile isolée n'avait qu'une très faible activité. La réunion des deux fractions redonnait à la préparation toute son activité. La fraction thermostable pouvait donc être considérée comme un co-ferment, la fraction thermolabile comme un apo-ferment. La nature du co-ferment vient d'être élucidée par KELLER, après que son isolement, sa purification et sa cristallisation aient pu être menés à bonne fin.

Il s'agit d'une substance cristallisable, se dissolvant facilement dans l'eau, insoluble dans l'éthanol, d'un poids moléculaire compris entre 330 et 400, se décomposant à 268° sans présenter de point de fusion net, et dont la composition élémentaire est la suivante :

$$\begin{array}{l} \text{C} = 36,41 \% \quad \text{H} = 4,25 \% \quad \text{O} = 32,28 \% \\ \text{N} = 10,60 \% \quad \text{Zn} = 16,45 \% \end{array}$$

Par hydrolyse acide (3 heures à 90°), on obtient deux composants qui ont pu être identifiés chromatographiquement au glycocole et à l'acide glutamique dans la proportion d'une molécule de glycocole pour deux d'acide glutamique. En comparant ces résultats à ceux de l'analyse élémentaire, on est amené à conclure que le co-ferment de l'anhydrase carbonique est un tripeptide formé de deux molécules d'acide glutamique, d'une molécule de glycocole et auquel est rattaché un atome de zinc. Dans ces conditions, le poids moléculaire théorique serait de 398 (contre 330 à 400 expérimentalement) et l'analyse élémentaire théorique serait :

$$\begin{array}{l} \text{C} = 36,3 \% \quad \text{H} = 4,8 \% \quad \text{O} = 32,3 \% \\ \text{N} = 10,6 \% \quad \text{Zn} = 16,4 \% \end{array}$$

Les résultats expérimentaux sont donc en excellent accord avec ces données théoriques.

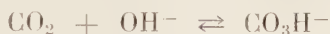
On peut supposer que tout le zinc présent dans l'anhydrase carbonique s'y trouve sous forme de co-ferment. KELLER a, en effet, montré que lorsque l'enzyme est inactivé par la chaleur, la fraction protéique flocule et voit sa teneur en zinc diminuer, la majeure partie du métal restant en solution avec le co-enzyme thermostable.

c) Mode d'action de l'anhydrase carbonique.

On ne connaît qu'une seule réaction où intervienne l'anhydrase carbonique : l'hydratation réversible de l'anhydride carbonique.



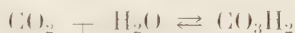
On a pensé, en effet, (SMITH, 1949) que l'enzyme pouvait également intervenir dans la réaction directe entre anhydride carbonique et ions oxhydriles pour former des ions bicarbonates :



réaction qui survient spontanément à des pH supérieurs à 8. Il est très difficile de vérifier cette hypothèse, la dissociation de l'acide carbonique en solution étant immédiate :



l'équilibre entre bicarbonates et acide carbonique est instantané et il n'est pas possible de discerner si, lors de l'action de l'eau sur l'anhydride carbonique aux pH physiologiques, le premier composé formé a été l'ion bicarbonate ou l'acide non dissocié. Cette controverse très intéressante du point de vue théorique, car le mécanisme invoqué par SMITH permettrait de faire entrer l'anhydrase carbonique dans le cadre général des peptidases métalloprotéiques, n'a sur le plan pratique qu'un intérêt réduit en raison de l'instantanéité de la réaction d'équilibre entre bicarbonates et acide carbonique. La plupart des auteurs considèrent donc que l'anhydrase carbonique intervient dans la seule réaction :



L'étude cinétique de cette réaction date du début de ce siècle : THIEL en 1913, THIEL et STROHECKER, en 1914, en avaient déjà montré la lenteur en l'absence de catalyseur. En présence d'un catalyseur minéral B pouvant former un anion B^- présent dans la solution à la concentration $[\text{B}^-]$, ROUGHTON (1944) a établi que la vitesse de la réaction pouvait être exprimée par la formule :

$$\frac{d[\text{CO}_2]}{dt} = -K_u [\text{CO}_2] + K_o [\text{CO}_3\text{H}_2] (1 + l[\text{B}^-])$$

où K_u est la constante de vitesse d'hydratation du CO_2 .

K_o , la constante de vitesse de déshydratation de CO_3H_2 , l étant le coefficient catalytique de l'anion B^- . Les constantes de cette équation ont été calculées par ROUGHTON et CLARK pour les conditions de température, de pH et de pression physiologiques. On a

$K_a = 0,11$ et $K_o = 89,0$. Le rapport de ces constantes K_o/K_a est égal au rapport entre les concentrations de CO_2 dissous et d'acide carbonique lorsque l'équilibre de la réaction est atteint. Ce rapport étant égal à 809, on voit qu'il y a notablement plus de gaz carbonique à l'état dissous que d'acide carbonique, en sorte que le pouvoir tampon du plasma, tout au moins en ce qui concerne l'action régulateur du système bicarbonates - acide carbonique, dépend largement de la possibilité de reconstituer rapidement la faible réserve d'acide carbonique plasmatique libre, donc en dernière analyse, de l'action de l'anhydrase carbonique.

En dehors de ces considérations cinétiques, le mécanisme intime de l'action catalysante de l'anhydrase carbonique n'a pas encore été élucidé. On sait du moins que l'atome de zinc joue un rôle principal dans cette action, puisque les inhibiteurs qui masquent cet atome, comme les cyanures alcalins, ou l'azothydrate de sodium, inactivent l'enzyme. Cet atome n'intervient cependant pas seul, puisque nous avons vu que le co-enzyme qui le supporte est dénué d'activité en l'absence de l'apo-ferment protéique. Rappelons enfin que l'anhydrase agit en accélérant la vitesse avec laquelle la réaction réversible



atteint son point d'équilibre, mais qu'elle ne modifie en rien cet équilibre, dont les proportions ne dépendent que des conditions de température, pression et pH.

d) Méthodes de dosage de l'anhydrase carbonique. Unités.

Les méthodes de dosage reposent toutes sur la mesure de la vitesse de la réaction $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{CO}_3\text{H}_2$. La réaction est suivie soit par la mesure de la quantité du gaz carbonique dégagé après des temps donnés (méthodes volumétriques), soit par l'enregistrement des variations de pH survenant en cours de réaction (méthodes colorimétriques et méthodes électrométriques). Quel que soit le mode de mesure, la vitesse de la réaction se développant en présence du produit à tester est toujours comparée à une réaction se déroulant dans des conditions absolument identiques, mais sans catalyseur, et qui est prise comme référence. Les méthodes volumétriques ont l'important avantage de se dérouler en milieu de pH parfaitement défini et contrôlé par des tampons surajoutés. Leurs applications sont cependant limitées du côté des fortes activités catalytiques par la vitesse de diffusion du CO_2 hors du

milieu (méthodes de BRINKMAN, MARGARIA et ROUGHTON, de ROUGHTON et BOOTH). Ces inconvénients peuvent être palliés en réduisant le volume du milieu réactionnel, de façon à faciliter l'équilibre de diffusion entre la phase gazeuse et la phase liquide, et en améliorant l'appareillage de mesure (utilisation de l'appareil de WARBURG dans la méthode de LEINER, enregistrement photographique des niveaux manométriques dans la méthode de VAN GOOR).

Les méthodes faisant appel aux variations de pH entraînées par la formation d'acide carbonique aux dépens de son anhydride peuvent être soit électrométriques, le pH étant mesuré par une électrode de verre — mais l'utilisation en est délicate sur de petits volumes de milieux réactionnels qui doivent être constamment agités pendant toute la période de mesure — soit par l'enregistrement visuel ou photolorimétrique des modifications de couleur d'un indicateur, rouge de phénol, phénolphthaléine ou bleu de bromothymol. Les méthodes utilisant les indicateurs colorés sont les plus simples et leur emploi permet d'effectuer un grand nombre de déterminations en un temps relativement court. Elles ont, par contre, l'inconvénient sérieux d'opérer à pH variable, et l'on sait que la concentration en ions H^+ intervient dans la détermination du point d'équilibre anhydride — acide carbonique, et qu'elle peut également modifier l'activité d'un activateur ou d'un inhibiteur éventuel. Les méthodes manométriques restent donc les méthodes de référence.

Deux unités de mesure ont été définies pour les méthodes manométriques. L'une, de MELDRUM et ROUGHTON, est la quantité d'enzyme qui, lorsqu'elle est dissoute dans 4 ml du mélange solution tampon phosphatée - solution bicarbonatée préconisé par ces auteurs, double la vitesse de libération du gaz carbonique par rapport à la solution-témoin, à 45°. L'activité d'une solution enzymatique donnée peut être déterminée graphiquement à partir des résultats expérimentaux, selon la méthode de LAMBIE (1938). La seconde unité, définie par MITCHELL (1945), s'appuie sur des considérations de cinétique chimique et est indépendante des conditions expérimentales. L'activité enzymatique est exprimée en unités K_a telles que si K_c est la constante de vitesse de la réaction catalysée, K_o la constante de vitesse de la réaction non catalysée et C la concentration en enzyme, on a :

$$K_a = (K_c - K_o) / C$$

Une unité Mitchell vaut environ deux cents unités Meldrum et Roughton. Les constantes de vitesse s'obtiennent par une cons-

truction graphique simple à partir des données expérimentales. la méthode est donc d'application commode et est appelée à remplacer les anciennes unités. Les méthodes de mesure colorimétrique ont donné lieu à la définition d'unités différentes, mais que leurs promoteurs ont habituellement rapportées aux unités linéaires des méthodes manométriques (Van Goor).

e) Méthode de détection histochimique.

La première technique en date est celle de KURATA (1949). Elle repose sur la précipitation de carbonates de métaux lourds là où l'activité enzymatique se manifeste, lorsque les coupes de tissu sont plongées dans une solution de bicarbonate de l'un de ces métaux (Co, Ni, Mn, Ca). KURATA utilise une solution de bicarbonate de manganèse, formée par addition extemporanée de chlorure de manganèse à une solution de bicarbonate de soude. Les dépôts de carbonate de manganèse sont ensuite révélés par oxydation périodique qui transforme le carbonate en oxyde de manganèse brun - noir. Les autres techniques histochimiques reposent sur un principe identique, et ne diffèrent que par la nature du sel métallique utilisé, et par le mode de mise en évidence des dépôts de carbonate de ce métal. La méthode de BRAUN-FALCO et RATHJENS par exemple utilise comme milieu d'incubation une solution de bicarbonate de cobalt, et la révélation des dépôts de carbonate de cobalt s'effectue en transformant ce sel en sulfure noir par lavage des coupes dans une solution de sulfure d'ammonium. Pour éliminer les réactions non spécifiques, les résultats sont interprétés par comparaison des colorations ainsi obtenus avec celle de coupes préalablement traitées par un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, tel qu'un cyanure alcalin, puis colorées suivant le processus habituel. La bonne marche de la coloration est contrôlée en traitant parallèlement aux coupes de tissus des étalements d'une suspension d'enzyme dans de l'ovalbumine.

f) Répartition de l'anhydrase carbonique dans les tissus.

La répartition de l'activité anhydrique dans les divers tissus varie selon l'âge de l'individu observé. Des études menées sur l'embryon de poulet (CLARK, 1951) montrent en effet que le premier organe à manifester une activité anhydrique est la vésicule optique (quatrième jour d'incubation). Le sang est inactif avant

le douzième jour : les érythroblastes primordiaux sont dépourvus d'anhydrase carbonique, cette enzyme n'apparaît dans le sang que lorsque l'érythropoïèse est assurée par la moelle osseuse.

Chez l'homme, on constate que le sang du cordon ombilical n'a que la moitié de l'activité du sang maternel, et que ce taux est encore moins élevé chez le prématuré (STEVENSON, 1943) où l'activité carbo-anhydrique peut n'être que le quart de celle d'un sang d'adulte normal.

Le tissu le plus riche en anhydrase carbonique est incontestablement le sang. L'activité enzymatique y est contenue *en totalité dans les hématies* et le plasma en est pratiquement dépourvu. De plus, si une préparation enzymatique est injectée dans les veines d'un lapin — animal dont le plasma ne renferme pas d'inhibiteur — on constate que l'anhydrase est rapidement éliminée par les urines, son faible poids moléculaire lui permettant de traverser le filtre glomérulaire (Van Goor, 1948). Le plasma de certaines espèces renferme de plus un inhibiteur (BOOTH, 1936, 1938) qui forme avec l'enzyme un complexe inactif, mais dont le poids moléculaire plus élevé ne permet pas l'élimination urinaire (expériences de DAVENPORT sur le chien, 1945).

La teneur des érythrocytes en carbo-anhydrase est sensiblement parallèle à leur teneur en hémoglobine, ou mieux à leur volume. C'est ainsi que, dans les anémies macrocytaires, l'activité carbo-anhydrique sanguine est moins basse que la diminution du nombre de globules rouges par millimètre cube de sang ne pouvait le faire craindre, en raison de l'augmentation du volume globulaire moyen (HODGSON, 1936 ; LAMBIE, 1938).

Chez un même sujet, l'activité reste sensiblement constante au cours du temps. Van GOOR (1948) trouve ainsi pour seize prélèvements effectués au cours d'un mois sur la même personne des activités variant entre 4,75 et 5,25 unités Meldrum et Roughton par mm³ de sang. MAETZ (1956) signale des valeurs de 7,6 à 8,3 unités Mitchell par gramme de sang sur quatre prises provenant de la même personne et échelonnées sur une semaine.

Pendant longtemps, les mesures d'activité anhydrique tissulaires restèrent sujettes à caution en raison de la difficulté d'éliminer totalement le sang des extraits d'organes : les résultats fournis par les premiers auteurs sont fréquemment discordants. Il a fallu attendre l'apparition d'inhibiteurs spécifiques de l'anhydrase carbonique pour pouvoir affirmer, par exemple, le rôle joué par cette enzyme dans la physiologie rénale. De même, BEREND,

en 1937, soupçonna le rôle de l'anhydrase au cours de la sécrétion du suc gastrique, mais ne parvint pas à en démontrer la présence au niveau de la muqueuse gastrique ; DAVENPORT eut cependant de meilleurs résultats deux ans plus tard et réussit à dresser une carte de la répartition topographique de l'activité anhydrique de la muqueuse stomacale du chat. Parfois, même la découverte d'une activité carbo-anhydrique tissulaire ne put être faite que grâce aux méthodes histochimiques ; il en est ainsi de la peau, dont l'activité fut mise en évidence par BRAUN-FALCO et RATHJENS à l'aide de la technique au bicarbonate de cobalt mise au point par ces auteurs en 1955.

Nous éliminerons de notre étude divers organes, muscles striés, foie et rate, dont l'étude n'a pas encore été reprise avec les moyens d'investigation actuels, et dont l'activité signalée par les premières publications peut être mise au compte de la quantité de sang présente dans les extraits tissulaires ; il nous restera à envisager la répartition de l'anhydrase carbonique dans le rein, l'estomac, le pancréas, le système nerveux, l'œil et divers autres organes, glandes salivaires, peau, testicules.

REIN

DAVENPORT et WILHELMI rapportèrent, en 1941, les résultats de leurs recherches sur l'activité carbo-anhydrique rénale, reprises, en 1943, par ASHBY. Le tissu cortical paraît plus actif que la zone médullaire, leurs activités étant respectivement les 22/100 et 13,5/100 de celle du sang. Mais cet ordre de grandeur varie assez largement suivant les espèces : les zones médullaires seraient dépourvues d'enzyme, selon DAVENPORT et WILHELMI, chez le chien et le chat ; le rein de cobaye serait relativement pauvre en enzyme (3/100 de l'activité du sang de cet animal), et Van Goor n'est pas parvenu à déceler une quelconque activité dans le rein de grenouille.

ESTOMAC

Les travaux de DAVENPORT (1936, 1940) ont révélé la présence d'anhydrase carbonique dans la muqueuse gastrique et en ont précisé la distribution. Pour ce faire, des cylindres de muqueuses étaient découpés à l'emporte-pièce dans chacune des zones gastriques ; un broyat de ces fragments de muqueuse fournissait un

extrait aqueux dont l'activité anhydrique était testée. On obtenait ainsi une sorte de carte de l'activité anhydrique stomacale, montrant la prédominance de cette activité au niveau du fondus, et sa faible valeur dans l'antrum pylorique et la région cardiale. Au-delà du sphincter pylorique, toute activité disparaît.

Il a même été possible de préciser, à l'aide de coupes transversales des cylindres de muqueuse, quels étaient les éléments histologiques responsables de l'activité anhydrique : en procédant à une étude statistique de la répartition des divers types cellulaires d'une coupe et de l'activité anhydrique de la coupe suivante, on a trouvé une excellente corrélation entre le contenu des coupes en cellules bordantes et l'activité enzymatique. C'est ainsi que chez le chat, les cellules bordantes sont cinq à six fois plus riches en enzyme que les hématies. Les cellules superficielles de la muqueuse ont une activité beaucoup plus faible, un dixième de celle des cellules bordantes, et les cellules principales sont dépourvues d'activité. Nous verrons que ces résultats sont d'une grande importance pour la compréhension du rôle joué par l'anhydrase carbonique dans la sécrétion gastrique.

PANCREAS

La forte activité protéolytique des broyats de tissus pancréatique détruit une partie de l'anhydrase carbonique contenue dans ces extraits au cours même de leur préparation, et il est très probable que l'activité du tissu vivant soit plus élevée que celle mesurée expérimentalement. Les chiffres donnés par différents auteurs (BRINKMAN, 1933 ; Van GOOR, 1948 ; KURATA, 1953) témoignent de la richesse de cet organe en anhydrase carbonique : son activité est au moins aussi élevée que celle du sang, ce qui explique, nous le verrons, les échecs des premières expériences effectuées à l'aide d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, dont les doses trop faibles alors employées ne parvenaient pas à inactiver la totalité de l'enzyme.

GLANDES SALIVAIRES

Van GOOR et BRUENS (1947) ont montré la richesse de la glande parotide en anhydrase : sa teneur avoisine souvent celle du sang ; les glandes sous-maxillaire et sublinguales sont, par contre dix à vingt fois plus pauvres en enzyme. On a rapproché

ce fait de la structure histologique de ces glandes, la glande parotide étant composée presque uniquement de cellules de type séreux, tandis que les sous-maxillaires sont de type mixte, et que les sublinguales, les plus pauvres en enzyme, ne renferment que des cellules de type muqueux.

La salive présente la particularité remarquable de posséder une activité anhydrique, à la différence de toutes les autres sécrétions de l'organisme. Cette activité est cependant assez faible — un cinq centième de celle du sang — et sujette à d'importantes variations d'un individu à l'autre, bien qu'assez constante chez un même sujet.

SYSTEME NERVEUX

ASHBY a étudié, en 1943, la répartition de l'activité anhydrique dans le système nerveux central. La première constatation qui ressort de cette étude est la constance de l'activité enzymatique de ce tissu, à la différence de ceux testés jusqu'alors. Selon les espèces, l'activité est plus élevée dans le tissu cérébral ou dans le cervelet. La moelle épinière n'a que la moitié de l'activité des centres supérieurs. Dans le cerveau lui-même, l'activité varie légèrement d'un lobe à l'autre, les lobes frontaux étant généralement les plus riches en anhydrase carbonique.

OEIL

L'activité carbo-anhydrique de cet organe fut d'abord recherchée dans le cristallin et dans les différentes tuniques du globe oculaire. Von BAKKER mit en évidence en 1939 la richesse du cristallin en anhydrase dont le taux, quoique toujours élevé, varie dans d'assez larges limites d'une espèce à l'autre. Le même auteur, confirmant des études menées antérieurement sur les poissons téléostéens par LEINER (1937), démontra l'existence d'une activité anhydrique rétinienne notable, principalement localisée dans la couche des cellules pigmentaires.

Mais actuellement l'attention des auteurs se dirige plus particulièrement vers les organes auxquels est attribué un rôle dans les processus de sécrétion et de résorption des liquides intra-oculaires, à la suite des travaux de WISTRAND (1951) démontrant la présence de l'anhydrase carbonique dans les proces ciliaires, et des essais thérapeutiques révélant l'action heureuse des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique au cours du glaucome. Selon

WISTRAND, la teneur des corps ciliaires en enzyme serait le septième de celles des hématies, elle ne serait même que le 1/20^e de celle des hématies selon BALLINTINE et MAREN. (1955).

PEAU ET GLANDES SUDORIPARES

On doit à BRAUN-FALCO et RATHJENS (1955) la mise en évidence par les techniques histochimiques de l'activité anhydrique du revêtement cutané. La couche basale de l'épiderme n'est que très faiblement active. L'épithélium sécrétoire des glandes sudoripares fait preuve par contre d'une intense activité, ce qui rend très vraisemblable le rôle physiologique attribué à l'anhydrase dans la sécrétion sudorale.

TESTICULES

L'existence d'une activité anhydrique dans les extraits testiculaires serait due à la présence des cellules sexuelles (MELDRUM et ROUGHTON, 1933, Van Goor, 1948). L'enzyme se retrouve d'ailleurs dans le sperme de certaines espèces, lapin, taureau, homme (Van Goor, 1948).

La répartition de l'anhydrase carbonique dans de nombreux organes laisse présumer le rôle important que joue cette enzyme dans différentes fonctions physiologiques, respiration, épuration rénale, sécrétions gastrique, pancréatique et salivaire, élimination sudorale, ainsi que dans le bon fonctionnement du système nerveux et de certains organes des sens. On a même avancé, sans que l'on possède encore de preuves suffisantes, son intervention dans le processus d'ossification. Il nous paraît utile de passer en revue ces différentes activités, ce qui nous permettra de mieux comprendre l'action, sur l'organisme, des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et de prévoir avec plus de sûreté les conséquences possibles de l'utilisation en thérapeutique humaine de produits se rattachant à cette classe nouvelle d'agents pharmacologiques.

g) Rôle physiologique.

ANHYDRASE CARBONIQUE ET RESPIRATION

La fonction respiratoire est l'une de celles où l'intervention de l'anhydrase carbonique se manifeste avec le plus d'éclat, et ce

n'est certes pas un hasard que l'étude de cette fonction ait précisément été à l'origine de la découverte de l'enzyme. L'intervention d'un catalyseur dans le processus de transport et d'élimination de l'anhydride carbonique est rendue nécessaire, d'une part, dans les capillaires pulmonaires ; d'autre part, au niveau des tissus, pour accélérer des échanges qui, sans cela, ne pourraient se maintenir à un rythme suffisant pour assurer la vie : le bref rappel de la cinétique chimique des solutions aqueuses de gaz carbonique, présenté au début de cette étude, nous a montré, en effet, que la réaction d'hydratation de l'anhydride carbonique, et celle inverse de déshydratation de l'acide carbonique mettaient près de 200 secondes pour approcher à moins de 10 % de leur point d'équilibre. Or, la forme principale sous laquelle se fait le transport sanguin du gaz carbonique est l'ion bicarbonate.

Au niveau de l'alvéole pulmonaire, les bicarbonates doivent être transformés en acide carbonique — réaction quasi-instantanée — puis en gaz carbonique dissous, temps qui spontanément est bien trop lent, le sang ne restant que quelques secondes dans les capillaires pulmonaires. L'anhydrase carbonique accélère ce second temps de façon considérable : les hématies en renferment une quantité telle que la vitesse d'interconversion gaz carbonique — acide carbonique est accélérée 7500 fois par rapport à la réaction non catalysée. Or, il suffirait que la réaction soit accélérée cent fois pour que les échanges respiratoires se fassent normalement. Il y aurait dans le sang, selon certains auteurs, près de *mille fois plus d'anhydrase carbonique* qu'il ne serait nécessaire. Des recherches expérimentales, à l'aide d'inhibiteurs spécifiques de l'anhydrase carbonique, et des observations cliniques (LAMBIE, 1938) ont d'ailleurs montré que la quantité d'anhydrase carbonique sanguine pouvait être réduite dans de très larges proportions sans qu'apparaissent de manifestations pathologiques.

Au niveau des tissus, les échanges qui s'effectuent en sens inverse entre les cellules, les liquides interstitiels et le sang exigent également la présence d'un catalyseur accélérant les réactions du gaz carbonique en solution. Diverses recherches ont, en effet, montré que le produit final des réactions aboutissant à la libération de gaz carbonique, telle la décarboxylation de l'acide pyruvique, ou l'hydrolyse de l'urée par l'uréase, était bien l'anhydride carbonique à l'état libre et non l'acide carbonique (KREBS et ROUGHTON, 1948). Pour être transporté par le sang, cet anhydride carbonique doit donc être hydraté en acide carbonique, qui se

dissociera ensuite en ions bicarbonates : l'anhydrase carbonique intervient en initiant cette suite de réactions.

Nous avons vu que, dans le sang, seules les hématies renfermaient de l'anhydrase carbonique, le plasma en étant entièrement dépourvu ou même renfermant un inhibiteur de cette enzyme. Cette situation, intraglobulaire présente plusieurs avantages. D'une part, les variations de pH résultant de la formation ou de la dissociation de l'acide carbonique sont limitées au contenu globulaire et n'affectent le pH plasmatique que de façon très modérée. D'autre part, ces variations du pH intraglobulaire influencent très favorablement les constantes de dissociation de l'hémoglobine, qui libère plus d'oxygène au niveau des tissus où les hématies s'acidifient, et en fixe plus au niveau des poumons où l'acidité diminue.

On sait enfin que les ions « bicarbonate » formés à l'intérieur des hématies diffusent vers le plasma, en échange d'ions « chlore » plasmatique qui pénètrent dans les globules rouges (effet HAMBURGER), cela dans le réseau capillaire périphérique, tandis que des échanges en sens inverse se produisent au contact de l'air alvéolaire.

Cette succession de réactions équilibrées et de diffusions trans-membranaires explique la différence d'activité anhydrique constatée entre une suspension d'hématies, et une solution renfermant sous un même volume la même quantité d'hématies laquées : la vitesse de libération du CO_2 n'est plus limitée par la seule activité anhydrique, mais par ces phénomènes d'échange et de diffusion. ROUGHTON a ainsi calculé d'après des données de DIRKEN et MOOK (1931) que le seul échange entre les ions Cl^- et HCO_3^- demandait 1.3 seconde pour approcher à moins de 10 % de son équilibre. Ces considérations s'appliquent également aux cellules autres que les hématies et incitent à n'interpréter qu'avec prudence les résultats des dosages tissulaires d'anhydrase carbonique.

ANHYDRASE CARBONIQUE ET ELIMINATION RENALE

L'intervention de l'anhydrase carbonique dans le processus d'acidification de l'urine est aujourd'hui certaine : la somme considérable de travaux consacrés aux effets rénaux des inhibiteurs spécifiques de cette enzyme ne permet plus le doute à ce propos. Il semble que toutes les manifestations rénales résultant de cette inhibition puissent être attribuées à la réduction de la

secrétion d'ions H^+ par les cellules tubulaires, c'est donc à cette étape que doit intervenir l'anhydrase. Un bref rappel du mécanisme rénal de lutte contre l'acidose et une description schématique du transport tubulaire des électrolytes nous permettront de mieux situer l'intervention de l'enzyme dans le processus complexe de la sécrétion urinaire.

Jusqu'en 1944, sous l'influence des théories de CUSHNY, l'on admettait que l'acidification de l'urine était assurée par, d'une part, la transformation des phosphates dibasiques du filtrat glomérulaire en phosphates monobasiques ; d'autre part, par la réabsorption des bicarbonates de ce même filtrat. C'est alors que PITTS et son école (ALEXANDER, LOTSPEICH) démontrèrent, dans une série de vérifications expérimentales poursuivies jusqu'en 1946, l'insuffisance d'une telle conception : chez le chien rendu acidotique par une perfusion de tampon phosphaté de pH bas, l'élimination d'acides par le rein, évaluée par l'acidité titrable de l'urine, dépasse de loin celle qu'assurerait la réabsorption totale des bicarbonates dibasiques. Dans certaines expériences, ces auteurs constatent que la *réabsorption des bicarbonates* n'explique que 24 % de l'acidité de l'urine, celle des phosphates ne fournit que 9 % des acides titrables, et de surcroît, ce dernier mécanisme se montre parfaitement indépendant de l'équilibre acido-basique plasmatique. Il semble donc que le seul moyen par lequel l'urine puisse être acidifiée soit la *secrétion directe, sous une forme ou sous une autre, d'ions H^+ dans la lumière des tubuli*. Récemment, BRODSKY (1955) a repris sous une présentation différente la théorie de la réabsorption des bicarbonates : la réabsorption de ces ions par un mécanisme de transport tubulaire spécifique entraînant une baisse du pH dans la lumière des tubes, amènerait l'acide carbonique de ce milieu à réagir avec les autres substances-tampon présentes pour redonner des bicarbonates. La diminution de l'acide carbonique libre intra-tubulaire s'accompagnerait d'une baisse de la tension du CO_2 , d'où appel d'anhydride carbonique s'adressant aux tissus et aux liquides interstitiels voisins, et finalement au sang. Cet anhydride diffusant rapidement jusqu'aux tubes, y serait transformé en acide grâce à l'anhydrase carbonique présente au pôle distal des cellules tubulaires, et le processus pourrait recommencer. L'excrétion d'ions H^+ serait donc, en fait, une réabsorption de bicarbonates. Cette théorie séduisante a été critiquée par OCHWADT et PITTS, qui constatent une diminution de la tension du gaz carbonique de l'urine en présence d'anhydrase, ce qui ne se produirait pas si l'urine avait été largement en contact avec l'enzyme dans les tubuli.

L'hypothèse émise par PITTS d'une sécrétion d'ions H^+ reste donc seule en accord avec les faits expérimentaux. Pour cet auteur, l'entrée des ions H^+ dans la lumière tubulaire résultant d'une sécrétion active, est compensée par un mouvement passif de cations Na^+ en sens inverse, en sorte que la neutralité électrique du liquide tubulaire est conservée. Les protons peuvent également être échangés, selon le même processus, contre des ions K^+ . Ils peuvent enfin capter les molécules d'ammoniac NH_3 diffusant de l'intérieur des cellules vers la lumière des tubes pour les transformer en ions ammonium NH_4^+ . La réabsorption des bicarbonates est également une conséquence logique de la sécrétion active de protons dans la lumière tubulaire : dans ce milieu, les ions H^+ en excès se combinent aux ions CO_3H^- pour donner de l'acide carbonique CO_3H_2 , qui se dissocie en $CO_2 + H_2O$. La pression partielle du CO_2 du liquide tubulaire augmente, et ce gaz va diffuser au travers des cellules jusqu'aux capillaires péritubulaires où il sera pris en charge par les hématies. Il n'est enfin nul besoin d'insister sur la transformation des phosphates dibasiques en monobasiques, qui résulte directement de l'échange des ions Na^+ contre des ions H^+ .

Ainsi se trouvent expliqués la réabsorption des bicarbonates, le processus d'économie des bases fixes et le mécanisme d'acidification de l'urine.

La localisation de ce mécanisme à certaines portions du néphron peut être aujourd'hui affirmée grâce aux résultats obtenus à l'aide de deux méthodes d'investigation extrêmement élégantes, la microponction de néphrons isolés, mise au point chez les amphibiens par WALKER, RICHARDS et leur école en 1937 et appliquée aux petits mammifères par WALKER et OLIVER en 1941, d'une part, et d'autre part, par la méthode dite de d'urèse interrompue (« stop flow analysis ») imaginée par MALVIN, SULIVAN et WILDE (1957), qui permet une appréciation statistique des activités des différentes portions du néphron sur le rein resté en place.

Ces deux méthodes, dont les résultats se recourent remarquablement, permettent d'envisager le fonctionnement du tube rénal de la façon suivante :

Le *tube contourné proximal* est le siège d'une réabsorption iso-osmotique et iso-hydrique de l'eau et des électrolytes : tout au long de ce segment, l'urine reste à une pression osmotique constante et égale à celle du plasma, et, dans les conditions

normales, son pH ne varie pas, ceci en dépit de la réduction de volume importante subie par le filtrat glomérulaire. C'est à ce niveau que sont réabsorbées les substances à seuil, glucose, acides aminés, ainsi que les ions phosphate. Selon BAYLISS et MALVIN, *cette réabsorption serait purement passive*, commandée par la différence de pression osmotique due aux colloïdes plasmatiques et à la résorption des substances à seuil ; les concentrations en Cl^- , Na^+ , CO_3H^- du liquide tubulaire sont d'ailleurs identiques, à ce niveau, à celles de ces substances dans l'eau plasmatiche, compte tenu des minimes différences entraînées par la résorption des substances à seuil. Cependant, les faits relevés au cours de micropunctations effectuées sur des reins soumis à une diurèse forcée par une perfusion hypertonique de mannitol, ou lors de diurèse interrompue après administration d'un diurétique mercuriel, impliquent l'existence de mécanismes actifs de transport d'électrolytes dans cette portion du tube rénal : on peut observer, au cours de la diurèse osmotique ou de l'acidose respiratoire, une réabsorption préférentielle des bicarbonates avec abaissement du pH, ainsi qu'une réabsorption d'électrolytes supérieure à celle de l'eau. *De tels faits sont expliqués au mieux par une sécrétion active d'ions H^+ et une réabsorption active d'ions Na^+* , entraînant une diffusion passive des ions Cl^- . De même, la chasse urinaire de chlorures provoquée par les diurétiques mercuriels s'explique-t-elle par l'inhibition de cette réabsorption active d'électrolytes (KESSLER et collaborateurs, 1958). Quoi qu'il en soit, dans les conditions physiologiques, le transport des cations par les cellules tubulaires est le phénomène primaire, les anions ne font que suivre le gradient de potentiel créé par ce mouvement (et dont la réalité a été prouvée par la mise en évidence de différences de potentiel entre la lumière tubulaire et le tissu interstitiel pérیتubulaire) (SOLOMON, 1956). L'eau se déplace passivement le long du gradient de pression osmotique créé par la réabsorption des électrolytes et des substances à seuil.

L'anse de HENLE est le siège d'un transport très actif d'ions sodium, au moins dans sa portion ascendante, qui entretient un gradient de pression osmotique croissant au long de la branche descendante jusqu'au sommet de l'anse, situé dans la région papillaire, puis décroissant dans la portion descendante (par suite du rejet actif dans le tissu interstitiel des ions Na^+ , suivis passivement par les ions Cl^-) jusqu'au début du tube contourné distal, où l'urine peut devenir hypotonique par rapport au plasma et au contenu de la dernière portion du tube proximal. Les ions Na^+ rejetés dans le tissu interstitiel par la branche ascendante pénè-

trent passivement dans la branche descendante, où ils entretiennent le gradient de pression osmotique. Ce recyclage des ions Na^+ au cours de leur distribution à contre-courant entre les deux branches de l'anse joue un rôle extrêmement important dans le mécanisme de la réabsorption de l'eau par les canaux collecteurs, en maintenant une pression osmotique très élevée dans le tissu interstitiel papillaire (BERLINER et coll., 1958, MOREL et coll., 1959, GOTTSCHALK et MYLLE, 1958, WIRZ, 1954).

Dans le tube distal, qui reçoit une urine déjà hypo-osmotique par rapport au plasma, a lieu une réabsorption très active des ions sodium, qui peut être presque totale lors de la formation d'urine très diluée (diurèse aqueuse). C'est également à cet endroit que siège le mécanisme d'acidification de l'urine, par sécrétion d'ions H^+ . MONTGOMERY et PIERCE (1937) ont pu démontrer que, chez les amphibiens, cette fonction était l'apanage d'une portion bien définie du tube contourné : les cellules qui en sont responsables occupent environ un cinquième de la longueur du tube distal, à proximité de son extrémité distale. Leurs capacités fonctionnelles sont bien plus grandes que celles nécessitées par l'acidification normale de l'urine, et persistent même après intoxication par des doses de bicarbonates suffisantes pour entraîner une hausse marquée du pH plasmatique. Corollaire de l'échange entre ions H^+ et Na^+ , la sécrétion des ions K^+ et NH_4^+ s'effectue dans cette même partie du néphron. Les ions K^+ et H^+ entrent en compétition lors de leur échange contre des ions Na^+ , et nous verrons que ce fait explique certains effets de l'inhibition de l'anhydrase carbonique (PITTS, 1958, SULLIVAN, WILDE, MALVIN, 1960).

Les anions, Cl^- en particulier, sont réabsorbés en quantités équivalentes aux cations, par un phénomène passif, et l'eau est réabsorbée par suite du gradient de pression osmotique créé par ce mouvement d'électrolytes.

A son arrivée dans les canaux collecteurs, l'urine est encore isotonique. Elle va se concentrer par dialyse contre les liquides interstitiels du tissu papillaire, dont nous avons vu que le mécanisme de distribution à contre-courant de l'anse de HENLE entretenait l'hypertonie osmotique : le degré de cette concentration est régi par la perméabilité à l'eau des canaux collecteurs, elle-même sous la dépendance directe de l'hormone *anti-diurétique post-hypophysaire*.

Si le rôle assigné par BRODSKY à l'anhydrase carbonique rénale ne peut être retenu, il n'en reste pas moins vrai que cette

enzyme doit intervenir tout au long du tubule rénal, puisque le processus de sécrétion de protons où elle intervient peut jouer aussi bien dans le tube proximal qu'au niveau du tube distal. On a pu penser (RELMAN, 1953, BRAZEAU et GILMAN, 1953, DORMAN, 1954) que les ions H^+ excrétés par les tubes provenaient de la dissociation de l'acide carbonique formé dans ces cellules sous l'influence de l'anhydrase carbonique à partir de CO_2 provenant de leur métabolisme propre ou diffusant des capillaires sanguins. Cette hypothèse parut d'autant plus acceptable que le taux de réabsorption des bicarbonates — donc la sécrétion tubulaire d'ions H^+ — est en rapport direct avec la pression partielle du gaz carbonique dans le sang artériel rénal. Ces expériences peuvent cependant être interprétées autrement, et l'emploi des méthodes isotopiques a permis de démontrer que les protons excrétés provenaient de la dissociation de l'eau et non de l'acide carbonique. Dans cette perspective, où les cellules excréteraient les ions H^+ à une vitesse dépendant de leur concentration intracellulaire, donc du pH intracellulaire (ce qui explique les effets des variations de pression partielle du CO_2), le départ des protons laisserait un excès d'oxyhydriles OH^- intracellulaires, d'où élévation du pH et tarissement de la sécrétion si un mécanisme susceptible d'assurer la restauration de ce pH n'intervenait pas.

C'est précisément à l'anhydrase carbonique qu'il revient d'assurer la constance du pH intracellulaire en facilitant le jeu du système tampon bicarbonates - acide carbonique, dont nous avons vu que l'efficacité dépendait de la rapidité avec laquelle le faible stock d'acide carbonique normalement présent pouvait être renouvelé. La nécessité d'accélérer la réaction d'hydratation de l'anhydride carbonique est d'autant plus évidente que le rein est capable d'excréter des protons à une vitesse supérieure à celle de l'estomac lui-même et que la rapidité du transit des liquides qui y circulent, sang comme urine, impose une durée limitée aux réactions qui s'y déroulent (DAVIES et ROUGHTON, 1948). On doit remarquer qu'un processus exactement inverse peut être invoqué pour le cas où les cellules secréteraient des ions OH^- : l'anhydrase fournirait un moyen par lequel les oxyhydriles pourraient plus aisément sortir des cellules, sous forme d'ions bicarbonate. Nous avons cependant déjà eu l'occasion de noter qu'un tel processus paraissait improbable dans l'état actuel de nos connaissances, les mouvements d'anions dans l'organisme étant le plus souvent passifs, le transport des cations étant seul un phénomène actif.

ANHYDRASE CARBONIQUE ET SÉCRÉTION GASTRIQUE

La localisation de l'activité anhydrique de la muqueuse stomacale dans les cellules bordantes, et le rôle attribué à celles-ci dans la sécrétion de l'acide chlorhydrique du suc gastrique rendait très vraisemblable l'intervention de l'enzyme dans cette sécrétion (DAVENPORT et FISHER, 1938, DAVENPORT, 1939, 1940). On savait de plus que cette sécrétion était modifiée par les variations de la teneur du sang en acide carbonique (DELHOUGNE, 1927, BAKALTS-HUK, 1928, BULGER, ALLEN et HARRISON, 1928). Les nombreux travaux de DAVENPORT menés chez le chien à l'aide d'inhibiteurs, variés confirmèrent le bien-fondé de cette hypothèse. Ces observations furent poursuivies par divers auteurs dans le but d'élucider le mécanisme de la sécrétion gastrique et de préciser le rôle joué par l'anhydrase carbonique dans ce processus (DAVIES, 1948, DAVIES et EDELMAN, 1948, 1951, JANOWITZ, COLCHER et HOLLANDER, 1952). Il faut bien avouer que, comme dans le cas du rein, il est encore difficile, en dépit de l'abondance des travaux consacrés à cette question, de décrire un schéma de mécanisme sécrétoire qui ne soit pas controversé.

Il n'est pas sans intérêt de noter, pour illustrer la difficulté de telles études, que les premiers essais menés à l'aide d'inhibiteurs avaient conduit à des conclusions erronées, déniaient tout rôle à l'anhydrase carbonique (FELDBERG, KEILIN et MANN, 1940 et 1948), car ils ne tenaient pas suffisamment compte de la teneur enzymatique élevée de la muqueuse gastrique — nous avons vu que les cellules bordantes renfermaient cinq à six fois plus d'anhydrase que les hématies — non plus que de la pénétration intracellulaire plus ou moins difficile des produits utilisés. DAVIES et EDELMAN (1948) remarquent ainsi qu'au cours des premiers essais les animaux respiraient normalement, donc que l'anhydrase carbonique de leurs hématies — et à fortiori celle de leur muqueuse gastrique — n'était pas totalement inhibée. L'utilisation d'inhibiteurs plus puissants et de meilleure pénétration cellulaire a seule permis de lever tous les doutes.

Le mécanisme admis le plus généralement aujourd'hui pour expliquer la sécrétion gastrique est assez voisin de celui invoqué à propos de l'acidification de l'urine : le phénomène principal serait l'excrétion d'ions H^+ par les cellules bordantes, et tous les autres mouvements ioniques observés n'auraient pour but que de maintenir le pH des cellules sécrétrices à une valeur compatible avec la vie. Le mécanisme par lequel seraient sécrétés les ions

hydrogène reste encore inconnu. On commence, par contre, à mieux comprendre le rôle joué par l'acide carbonique, et par voie de conséquence, par l'anhydrase carbonique.

Le départ continu d'ions H^+ au cours de la sécrétion laisse dans les cellules un excès d'anions ; le pH intracellulaire tend donc à s'élever. Ces variations du pH sont compensées par l'ionisation de l'acide carbonique en bicarbonates, qui libère des ions hydrogène, tandis que l'anion bicarbonate formé passe dans les liquides interstitiels, puis dans le sang : on constate effectivement une augmentation de la teneur en bicarbonates du sang des veines efférentes lors de la sécrétion gastrique (BULGER, ALLEN et HARRISON, 1928). Cette consommation d'acide carbonique doit être compensée à son tour par un apport : c'est ici qu'interviendrait l'anhydrase carbonique en hydratant l'anhydride carbonique provenant soit du métabolisme propre de la muqueuse gastrique, soit du sang, et plus précisément du gaz carbonique dissous dans le plasma. Quant aux anions Cl^- du suc gastrique, ils proviendraient des hématies, à la suite d'un échange avec les ions HCO_3^- analogue au phénomène de HAMBURGER, et ils passeraient dans la sécrétion stomacale simplement en raison du déséquilibre électrolytique créé par l'excrétion active des ions H^+ .

Le rôle de tampon attribué au système acide carbonique-bicarbonates, renforcé par l'anhydrase carbonique, est parfaitement mis en valeur par les expériences de DAVIES et LONGMUIR (1948) sur des poches gastriques isolées de grenouille et de crapaud : incubés dans un milieu dépourvu de gaz carbonique, ces estomacs continuent à sécréter de l'acide chlorhydrique, mais présentent des ulcérations, voire même des perforations, que les auteurs attribuent à l'alcalinisation excessive de la muqueuse à la suite du départ des ions H^+ . Ces expériences viennent, en outre, à l'appui des théories qui considèrent que l'excrétion d'ions H^+ est le phénomène primordial de la formation du suc gastrique.

DAVIES et ROUGHTON (1948) ont calculé la vitesse à laquelle devait se former l'acide carbonique pour satisfaire aux exigences d'une sécrétion gastrique acide normale chez les mammifères, et sont ainsi parvenus à démontrer que le taux de la réaction non catalysée doit être accéléré d'au moins quarante fois pour éviter, dans les cellules bordantes, des variations de pH supérieures à 0,1 unité, et de quatre cents fois pour maintenir le pH à 0,01 près. Dans ces conditions, il y aurait un excès considérable d'anhydrase carbonique, puisque la quantité de cette enzyme dans les cellules

bordantes est telle que la réaction entre l'eau et l'anhydride carbonique est accélérée de près de quinze mille fois.

Notons pour terminer que l'activité de l'anhydrase carbonique gastrique paraît être soumise à une régulation extrinsèque : YAKUSHIJI, KIKUCHI, YAMAMOTO et KURIAKI ont récemment mis en évidence les variations de cette activité sous l'influence de l'innervation végétative vago-sympathique. Si la vaguotomie ne modifie pratiquement pas l'activité anhydrasique de la muqueuse gastrique, l'énervation sympathique, par contre, augmente cette activité, en même temps que le taux des oxydations phosphorylantes, que le contenu en liaisons phosphorées riches en énergie et que la teneur en potassium.

ANHYDRASE CARBONIQUE ET SECRETION PANCREATIQUE EXTERNE

On sait que la sécrétion pancréatique externe se compose de deux fractions : l'une, visqueuse, riche en enzymes, provoquée par l'excitation vagale ; l'autre, alcaline, dépourvue d'activité enzymatique, isotonique au sang et provoquée par l'injection de sécrétine.

C'est bien évidemment dans le mécanisme de sécrétion de la fraction alcaline que l'anhydrase carbonique a un rôle à jouer. Cette fraction renferme du sodium et du potassium à une concentration égale à celle du plasma, des ions calcium, magnésium et phosphates à une concentration légèrement inférieure, mais on doit surtout remarquer son importante teneur en bicarbonates : alors que le plasma sanguin renferme cinq fois plus d'ions Cl^- que d'ions HCO_3^- , cette proportion s'inverse dans le suc pancréatique, où, lorsque la sécrétion atteint son débit maximum, on trouve cinq fois plus d'ions HCO_3^- que d'ions Cl^- .

Une fois encore le mécanisme exact de la sécrétion reste hypothétique, en sorte qu'il n'est pas possible de déterminer à quelle étape du processus intervient l'anhydrase carbonique. Y a-t-il excrétion directe d'ions HCO_3^- par les cellules pancréatiques comme les expériences déjà anciennes de HAMMARSTEN et JORPES (1928) montrant l'acidification du tissu pancréatique après sécrétion prolongée tendent à le faire admettre, ces ions proviennent-ils du plasma, ou sont-ils formés au fur et à mesure de la sécrétion par l'activité métabolique de la glande ?

L'étude minutieuse du métabolisme du pancréas au cours même de la sécrétion, effectuée par STILL, BENNETT et SCOTT (1933), apporte quelque lumière dans cette controverse. La sécrétion pancréatique s'accompagne, en effet, selon ces auteurs d'une consommation considérable d'oxygène, à tel point que la dette d'oxygène de la glande n'est « payée » qu'en trente minutes. D'autre part, on observe au début de la sécrétion une chute de la tension en gaz carbonique du sang veineux efférent, cette tension pouvant même être inférieure à celle du sang artériel : non seulement la glande utilise tout le CO_2 produit par son propre métabolisme, mais elle emprunte une partie de la réserve plasmatique en anhydride carbonique. Puis la sécrétion continuant, la production pancréatique de CO_2 devient suffisante pour approvisionner les cellules sécrétrices et même pour porter la teneur en bicarbonates du sang veineux efférent à un taux supérieur à son niveau de repos. Il ressort donc de cette étude que la seule source de bicarbonates utilisée lorsque la sécrétion a atteint un état d'équilibre est le CO_2 produit par le métabolisme propre de la glande, le pancréas ne faisant appel aux bicarbonates plasmatiques qu'en début de sécrétion.

Des recherches menées par BALL, TUCKER, SOLOMON et VENNESLAND, en 1941, à l'aide de bicarbonates marqués par ^{14}C , tendent, au contraire, à démontrer que tous les ions HCO_3^- du suc pancréatique proviennent directement du plasma : ces auteurs observent, en effet, un même taux de marquage dans les bicarbonates plasmatiques et dans ceux du suc pancréatique. Mais il faut remarquer qu'en présence des taux élevés d'anhydrase carbonique renfermés par le tissu pancréatique, les réactions d'échange de carbone radioactif entre bicarbonates intra et extra-cellulaires se produisent très rapidement, de telle sorte que la méthode utilisée ne fournit en réalité aucun renseignement sur le mécanisme de la sécrétion pancréatique. Plus convaincante est la comparaison effectuée par ces mêmes auteurs entre la consommation d'oxygène du tissu pancréatique et le débit des bicarbonates excrétés, et qui montre clairement que la glande doit faire appel aux réserves plasmatiques. Il ne semble pas cependant que le mécanisme sécrétoire, imaginé par BALL et ses collaborateurs, doive être retenu : ces chercheurs pensent pouvoir expliquer la présence de l'excès de bicarbonates du suc pancréatique par un simple phénomène de diffusion différentielle, les ions bicarbonates du plasma diffusant plus rapidement au travers du tissu pancréatique que les ions chlore. On a fait remarquer que, dans une telle hypothèse — où l'anhydrase carbonique n'a point place — la seule source

d'énergie serait la pression capillaire, alors que l'augmentation considérable de la consommation d'oxygène survenant au cours de la sécrétion indique clairement que celle-ci est un phénomène actif et non un phénomène passif (Van Goor, 1948).

Quoiqu'il en soit, l'emploi d'inhibiteurs puissants de l'anhydrase carbonique a montré que cette enzyme intervenait, sans aucun doute possible, dans la sécrétion du suc pancréatique. On semble actuellement penser (BERLINER et ORLOFF, 1956) que le phénomène primordial de cette sécrétion est l'excrétion d'ions bicarbonates par les cellules pancréatiques et que, comme pour les sécrétions rénale et gastrique, tous les autres mouvements ioniques et électrolytiques ne sont que des processus secondaires ayant pour but de rétablir l'équilibre acido-basique et ionique perturbé par la sécrétion. C'est ainsi que la formation intra-cellulaire d'ions bicarbonates, grâce à l'action de l'anhydrase carbonique sur l'anhydride carbonique provenant soit du métabolisme propre de la glande, soit du CO_2 dissous dans le plasma, rétablit la réserve de substances-tampons qui maintient le pH des cellules pancréatiques dans des limites compatibles avec la vie.

ANHYDRASE CARBONIQUE ET SECRÉTION SALIVAIRE

Le taux élevé des bicarbonates dans la salive, l'alcalinité de cette sécrétion et la richesse des glandes salivaires, tout particulièrement des parotides, en anhydrase carbonique, tous ces faits tendent à faire inclure cette enzyme dans le mécanisme de sécrétion de la salive. On ne possède pas encore, cependant de preuves formelles de son intervention, et les observations effectuées chez l'homme par NIEDERMEIER, STONE, DREIZEN et SPIES (1955), au cours de l'administration thérapeutique d'un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique, ne sont pas concluantes : les modifications de la composition salivaires ainsi obtenues sont identiques à celles provoquées par l'ingestion de chlorure d'ammonium à des doses suffisantes pour entraîner une acidose humorale semblable à celle due au médicament, on ne peut donc rapporter les modifications enregistrées à la seule inhibition de l'anhydrase carbonique des glandes salivaires.

On ne peut manquer d'être frappé par la similitude des sécrétions pancréatique alcaline et salivaire, et les auteurs admettent que l'anhydrase carbonique interviendrait de façon semblable dans l'un et l'autre cas.

La présence d'anhydrase carbonique en petite quantité dans la salive reste inexpiquée, et son rôle est inconnu. Van Goor (1948) pense que cette présence serait due simplement à la diffusion de l'enzyme au travers des cellules glandulaires.

ANHYDRASE CARBONIQUE ET SECRETION SUDORALE

Le rôle de l'anhydrase carbonique dans la sécrétion sudorale n'est pas encore clairement défini — la mise en évidence de sa présence dans les glandes sudoripares est d'ailleurs récente — et les informations relatives à ce sujet sont rares. KLEEMAN, BASS et QUINN (1955) n'enregistrent pas de modification significative de la composition sudorale après administration d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique en quantité suffisante pour bouleverser l'équilibre acido-basique et électrolytique du plasma et de l'urine. BRAUN-FALCO et RATHJENS (1955) estiment que la forte activité anhydrique des glandes sudoripares permettrait l'acidification de la sueur : l'acide carbonique formé par l'hydratation du CO_2 produit par le métabolisme de ces glandes fournirait des ions H^+ , échangés ensuite contre des ions Na^+ par un processus analogue à celui du tube urinaire, tandis que les ions HCO_3^- éliminés vers le sang pourraient être échangés contre des ions Cl^- .

ANHYDRASE CARBONIQUE ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL

a) *Anhydrase carbonique et activité cérébrale.*

Il est difficile d'attribuer un rôle précis à l'anhydrase carbonique dans le fonctionnement du système nerveux central : si cette enzyme est constamment présente dans l'encéphale, la moelle épinière peut en être dépourvue, et l'on ne peut tirer aucune information de sa distribution entre substance blanche ou grise. L'utilisation des inhibiteurs n'a pas apporté les précisions que l'on était en droit d'attendre : nous verrons, en effet, que leur action anticonvulsivante paraît être liée plus aux modifications humorales qu'ils induisent qu'à une action spécifique sur l'anhydrase carbonique. Tout au plus peut-on supposer que l'enzyme, comme dans d'autres tissus, contribue au maintien de l'équilibre acido-basique local en renforçant l'efficacité du système tampon acide carbonique - bicarbonates.

L'anhydrase ne paraît pas indispensable au fonctionnement du système nerveux périphérique : chez le chat, des doses d'inhi-

biteurs suffisantes pour réduire de 99,9 % l'activité enzymatique n'affectent ni la vitesse de conduction de l'influx nerveux, ni la durée de la période réfractaire. Chez la grenouille, le nerf sciatique est dépourvu d'activité anhydrasique. Selon LI (1942), l'anhydrase pourrait jouer un rôle dans le maintien du potentiel de repos : l'absence d'enzyme dans d'importants organes ne plaide guère, cependant, en faveur d'une telle hypothèse.

Citons enfin un dernier fait : CIERESZKO (1945), utilisant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, n'a enregistré aucune altération de cinq types différents d'activité corticale chez le lapin.

Nous croyons donc devoir conclure qu'en l'état actuel de nos connaissances, la présence d'anhydrase carbonique ne paraît pas indispensable au bon fonctionnement de la cellule nerveuse.

b, Anhydrase carbonique et sécrétion du liquide céphalo-rachidien.

Les recherches de TSCHIRGI et coll. (1954) et de KISTER (1956) ont mis en évidence le rôle joué par l'anhydrase carbonique dans la sécrétion du liquide céphalo-rachidien : des doses relativement faibles d'inhibiteurs suffisent à réduire de trois à quinze fois selon TSCHIRGI, de 70 % selon KISTER, la quantité de liquide sécrétée, en même temps que l'on observe une chute marquée de la tension des liquides intra-crâniens.

Une fois encore, le manque d'informations précises concernant le mécanisme physico-chimique de sécrétion du liquide céphalo-rachidien ne permet pas de déterminer le rôle exact de l'anhydrase dans ce processus. Peut-être interviendrait-elle en modifiant la perméabilité de la barrière hémato-méningée à certains ions, H^+ et HCO_3^- en particulier ? Certains rapprochements peuvent être établis entre la composition du liquide céphalo-rachidien et celle de l'humeur aqueuse, et conduisent à envisager un mécanisme de sécrétion semblable pour ces deux liquides. Le liquide céphalo-rachidien est certes moins riche en bicarbonates que l'humeur aqueuse, mais il faut considérer que le liquide analysé n'est probablement pas tel qu'il serait au lieu même de sa sécrétion : un séjour plus ou moins prolongé au contact des gaines péri-vasculaires ou du réseau vasculaire pie-mérien lui a permis de s'équilibrer partiellement avec le plasma. En ce cas, selon DAVSON (1955), le phénomène primaire serait une excrétion d'ions Na^+ . Mais trop de faits restent encore à prouver pour que cette proposition puisse avoir une valeur autre que celle d'une hypothèse de travail.

ANHYDRASE CARBONIQUE ET OEIL

a) *Rétine et cristallin.*

L'attention a été attirée sur ces organes par les travaux de LEINER (1937) portant sur l'œil des téléostéens : non seulement la rétine de ces poissons est très riche en anhydrase carbonique, mais le sang qui l'irrigue passe préalablement dans un organe lui-même doué d'une intense activité anhydrique, la pseudo-branchie de BROUSSONET, où il semble s'enrichir en anhydrase. De nombreux travaux, et, en dernier lieu, ceux de MAETZ (1956), ont été consacrés à ces organes, sans que la physiologie en soit encore parfaitement claire.

Chez les vertébrés, nous avons vu que l'activité anhydrique de la rétine était une des premières apparues au cours du développement de l'embryon. Le cristallin manifeste également une activité anhydrique précoce : selon BAKKER (1939), la concentration en enzyme de cristallins d'embryons de poulet de treize jours est supérieure à celle du sang au même stade de développement.

Selon BAKKER, l'anhydrase carbonique de ces organes aurait pour rôle de faciliter les échanges respiratoires, rendus difficiles par une vascularisation peu abondante, sinon absente, et d'aider à l'élimination du CO_2 produit par leur métabolisme anaérobie.

b) *Sécrétion de l'humeur aqueuse.*

KINSEY (1953) a mis en évidence la teneur élevée de l'humeur aqueuse en bicarbonates (une fois et demi celle du plasma) : cette production ne serait donc pas un simple transsudat ; son pH est de plus supérieur à celui du sang, et sa teneur en ions Cl^- inférieure.

Selon FRIEDENWALD (1955), cette sécrétion dépendrait d'un mécanisme d'oxydo-réduction siégeant dans l'épithélium ciliaire où un transfert d'électrons assurerait la formation d'ions H^+ rejetés dans le stroma et d'ions OH^- restant à l'intérieur de l'épithélium. Dans l'épithélium, les ions OH^- se combineraient avec CO_2 sous l'influence de l'anhydrase carbonique pour former des ions HCO_3^- , sécrétés dans l'humeur aqueuse, tandis que les ions H^+ du stroma réagiraient avec les bicarbonates plasmatiques pour former de l'acide carbonique, et, finalement, par l'intermédiaire de l'anhydrase, du CO_2 .

Cette hypothèse est mise en doute par BERLINER et ORLOFF (1956) pour qui il paraît raisonnable de ne pas ajouter un mécanisme supplémentaire à la longue liste de ceux déjà imaginés pour expliquer les diverses sécrétions : le mode de transport des ions Na^+ , tel qu'il est connu au niveau du tube rénal, ne pourrait-il s'appliquer également aux proces ciliaires ? Les transports d'anions sont, en effet, peu répandus dans l'organisme. De plus, le transfert d'électrons invoqué par FRIEDENWALD devrait se produire dans un milieu de basse conductivité, peu favorable à l'établissement d'un tel gradient de potentiel. L'épithélium ciliaire fonctionnerait donc selon le même mécanisme que l'épithélium tubulaire rénal, mais en sens inverse.

Quoi qu'il en soit, l'intervention de l'anhydrase carbonique dans la sécrétion de l'humeur aqueuse est mise hors de doute par les modifications importantes de cette sécrétion entraînées par l'administration d'inhibiteurs spécifiques.

Rappelons enfin un fait expliquant le rapprochement que certains auteurs ont cru pouvoir faire entre la sécrétion de l'humeur aqueuse et celle du liquide céphalo-rachidien : le liquide de la chambre postérieure de l'œil, proche du lieu de sécrétion, présente la composition caractéristique que nous avons décrite, avec sa teneur élevée en bicarbonates. Le liquide de la chambre antérieure, qui provient du précédent, mais qui s'écoule vers son lieu de résorption, l'angle irido-cornéen, et qui a longé la surface richement vascularisée de l'iris, voit, par contre, sa composition se rapprocher de celle d'un dialysat plasmatique : il s'est effectivement mis en équilibre avec le plasma au contact du réseau vasculaire de l'uvée antérieure. Peut-être en serait-il de même du liquide céphalo-rachidien, dont la composition sur le lieu même de sa sécrétion, dans les gaines peri-vasculaires ou près des plexus choroïdes, pourrait être différente de celle du liquide des espaces sous-arachnoïdiens, qu'un contact plus ou moins prolongé avec le réseau vasculaire pie-mérien a pu équilibrer avec le plasma.

ANHYDRASE CARBONIQUE ET ORGANES REPRODUCTEURS

On a retrouvé l'anhydrase carbonique tout au long de l'appareil génital femelle : corps jaune, trompe de FALLOPE et endomètre chez les mammifères, oviductes chez les oiseaux. Le placenta en renferme de notables quantités (LUTWAK-MANN et coll., 1954),

ainsi que l'épithélium amniotique (COQUOIN-CARNOT et BARBARIN, 1956). Le taux de l'enzyme est soumis à une régulation hormonale et augmente sous l'influence des hormones gonadotropes et de la progestérone.

Si son rôle est bien établi chez les oiseaux, où elle est indispensable pour la formation des coquilles calcaires, il est moins bien défini chez les mammifères : tout au plus pense-t-on que l'enzyme accélère les échanges respiratoires foeto-maternels transplacentaires.

Le rôle de l'anhydrase carbonique de l'appareil génital mâle n'est pas mieux connu. Peut-être contribue-t-elle au maintien du pouvoir fécondant des spermatozoïdes en facilitant leurs échanges respiratoires et en tamponnant le plasma séminal ?

ANHYDRASE CARBONIQUE ET HOMEOSTASIE

A la fin de cette revue des différentes fonctions physiologiques attribuées à l'anhydrase carbonique, une conclusion s'impose : cette enzyme se retrouve partout où le maintien de l'équilibre acido-basique et électrolytique des milieux intra et extra-cellulaires est nécessaire à l'accomplissement d'une fonction, ou est le but même de cette fonction, qu'il s'agisse de l'élimination du gaz carbonique issu du métabolisme tissulaire ou des déchets acides provenant de ce même métabolisme, qu'il faille compenser l'acidification cellulaire produite par une sécrétion alcaline, ou ramener à sa valeur normale un pH élevé par un départ d'ions acides. Dans chaque cas, le mécanisme d'action de l'enzyme est identique : il consiste à fournir à l'organisme ou à la cellule, dans les plus courts délais, des quantités suffisantes d'acide carbonique et d'ions bicarbonates pour tamponner efficacement le milieu ou pour assurer la continuité d'une sécrétion glandulaire.

Ce rôle sera mieux mis en valeur encore par l'étude des effets des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sur les différentes fonctions où cette enzyme intervient.

B - Inhibiteurs
de l'Anhydrase Carbonique

B. — LES INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

Ces substances se présentent en deux groupes distincts : d'une part, les inhibiteurs non spécifiques, les premiers découverts, d'autre part, les inhibiteurs spécifiques, qui comprennent l'inhibiteur plasmatique de BOOTH, et surtout les dérivés sulfamidés dont la gamme s'enrichit chaque année, et qui seront l'objet essentiel de notre étude. Nous en décrirons la structure chimique, puis le mode d'action, avant d'en présenter l'activité physiologique.

a) Inhibiteurs non spécifiques de l'anhydrase carbonique.

Certains facteurs physico-chimiques entraînent une inactivation irréversible de l'enzyme, par exemple la chaleur (trente minutes à 70° C) ou les pH excessifs, supérieurs à treize ou inférieurs à trois. Ils ne peuvent être placés au rang des inhibiteurs, non plus que les agents dénaturants des protéines tels que le formol ou l'alcool éthylique à forte concentration.

D'autres composés, par contre, inhibent réversiblement l'anhydrase carbonique, mais de façon non spécifique ; ils inhibent aussi bien d'autres systèmes enzymatiques, catalase, peroxydase, polyphénoloxydase, etc...

Citons :

- les métaux lourds, cuivre, argent, or, zinc, mercure, vanadium (MELDRUM et ROUTHON, 1933) ;
- certains anions, SO_4^- , CH_3COO^- , Cl^- , Br^- , NO_3^- , I^- , ainsi que la plupart des acides carboxyliques. Ces faits sont importants à connaître, car ils restreignent le choix des solutions-tampons utilisables pour le dosage de l'activité anhydrique ;
- les oxydants, à condition que l'enzyme ne soit pas soumise à un contact trop prolongé avec ces substances : permanganates, iode, periodate, perchlorate, chlorate, etc... Leur action inhibitrice peut être prévenue par les agents réducteurs, acide ascorbique, cystéine, hydroquinone. BAKKER (1943), décrit, par contre, une inactivation par certains réducteurs. L'oxygène, même à pression élevée, est sans sur l'enzyme, alors qu'il inactive les thiol-enzymes.

Une classe d'inhibiteurs fort intéressante est celle des agents complexants et précipitants des métaux lourds, qui masquent les groupes actifs métalliques des catalyseurs biologiques. En font partie les cyanures alcalins, les sulfocyanates, l'azothydrate de sodium NaN_3 , les sulfures et l'acide sulfhydrique. Nous avons déjà eu l'occasion de rappeler que la mise en évidence de l'action inhibitrice de ces agents avait permis à MELDRUM et ROUGHTON de classer l'anhydrase carbonique dès sa découverte dans la catégorie des métallo-enzymes. Le sulfocyanate d'ammonium, non toxique, fut un des premiers produits utilisés pour étudier *in vivo* l'inhibition de l'anhydrase.

L'oxyde de carbone présente la curieuse particularité d'être plus inhibiteur à l'obscurité (MELDRUM et ROUGHTON) qu'à la lumière. Cette propriété est contestée par KIESE et HASTINGS (1940) qui ne constatent pas d'inhibition même pour des pressions d'oxyde de carbone de 1 200 mm de mercure, mais Van GOOR (1948) confirme les travaux de MELDRUM et ROUGHTON et remarque, dans tous les cas, une inhibition prononcée de l'enzyme par l'oxyde de carbone à l'obscurité avec une restauration partielle de l'activité à la lumière.

Le manque de spécificité de ces différents inhibiteurs en restreint l'intérêt, d'autant que la toxicité de nombre d'entre eux n'en permet pas l'emploi *in vivo* : ils ne sauraient prétendre à ce rôle de « scalpel biologique » attribué par Claude BERNARD aux agents pharmacologiques, et l'étude de leurs effets chez l'animal ne peut faire progresser notre connaissance du rôle physiologique de l'anhydrase carbonique : bien plus, elle risque — l'utilisation des sulfocyanates pour l'étude de la sécrétion gastrique en fut un exemple — d'entraîner les expérimentateurs à déduire des conclusions inexactes de faits qui, examinés à la lumière de nos connaissances actuelles, s'avèrent dépourvus de toute valeur démonstrative. Il n'en est pas de même des inhibiteurs dont nous allons aborder la description, l'inhibiteur plasmatique de BOOTH, et surtout les dérivés sulfamidés, dont la spécificité d'action et le peu de toxicité ont permis un réel progrès de nos connaissances grâce à une expérimentation physiologique intensive précédant une vaste utilisation clinique.

b) Inhibiteur plasmatique de BOOTH.

BOOTH découvrit, en 1936, que le sérum de cobaye, dilué à 1 p. 90, supprimait presque totalement l'activité d'une préparation

d'anhydrase carbonique. Cette propriété était particulière au sérum, et ne se retrouvait pas dans d'autres liquides biologiques, lait, urine, salive ou bile. Au cours des années suivantes on s'efforça de mettre en évidence cet inhibiteur sérique chez d'autres espèces animales. Parmi les mammifères, le porc, le mouton, le cheval, le bœuf, le chat et le rat, outre le cobaye, possèdent un tel facteur plasmatique. L'homme et le singe en sont, par contre, dépourvus. Certains sérums d'oiseaux en sont également dépourvus. Récemment, MAETZ (1955, 1956) a découvert ce facteur chez les poissons téléostéens.

Chez les mammifères, l'inhibiteur plasmatique est une substance protéique thermolabile, détruite par les agents dénaturants, non dialysable, précipitant avec les protéines. Ses caractères de solubilité l'apparentent aux pseudoglobulines, dont il suit le sort lors du fractionnement des protéines plasmatiques par relargage.

Son activité croît avec la température, mais n'est pas influencée par les variations de pH. Le pourcentage d'inhibition croît avec la concentration en inhibiteur, mais non linéairement. Il est probable (MAETZ, 1956) que l'enzyme et son inhibiteur réagissent molécule à molécule. BOOTH a pu montrer que le facteur n'agissait pas en détruisant l'enzyme, car le pourcentage d'inhibition n'est pas modifié par un temps de contact plus ou moins prolongé entre l'anhydrase et l'inhibiteur plasmatique.

Il existe une spécificité assez lâche de l'inhibiteur pour l'anhydrase carbonique provenant d'animaux du même groupe d'espèces, ou mieux, du même embranchement. C'est ainsi que le plasma de poisson n'inhibe pratiquement pas l'anhydrase de mammifère, mais que le plasma de perche inhibe l'anhydrase de carpe, et que réciproquement, l'anhydrase de perche est inhibée par le plasma de carpe (MAETZ, 1956).

Le rôle physiologique de l'inhibiteur plasmatique n'est pas encore entièrement élucidé. On se réfère généralement, sur ce point, aux arguments avancés par ROUGHTON (1935) pour attribuer à la situation strictement intraglobulaire de l'anhydrase carbonique un effet favorable sur le transport sanguin des gaz respiratoires. Les avantages de cette situation seraient doubles : maintien du pH plasmatique, amélioration du transport de l'oxygène et du gaz carbonique.

La différence de pH entre le sang veineux mêlé et le sang artériel n'est que de 0,03 chez le sujet au repos, et de 0,10 au cours du travail, lorsque la mesure est faite « in vitro », une fois

atteint l'équilibre entre hématies et plasma. Il n'en est probablement pas de même dans le sang capillaire : durant la ou les quelques secondes où le sang traverse les capillaires tissulaires, les modifications du pH plasmatique sont certainement inférieures à celles observées « in vitro » comme ci-dessus : en une seconde, un pour cent seulement du gaz carbonique passant des tissus au plasma se transforme en acide carbonique, puis en bicarbonates, en raison de l'absence d'anhydrase carbonique plasmatique, et les faibles variations de la concentration en ions H^+ qui en résultent peuvent aisément être amorties par les tampons plasmatiques. Dans un stade ultérieur, on observe la migration des ions bicarbonates formés à l'intérieur des hématies vers le plasma. Ce transfert n'entraîne pas de modification du pH plasmatique, dans la mesure où l'échange avec les ions chlore plasmatiques (effet HAMBURGER) est stœchiométrique.

La valeur la plus acide du pH plasmatique n'est atteinte que lorsque la réaction $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons CO_3H_2 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$ est parvenue à son équilibre dans le plasma, ce qui ne se produit que plusieurs secondes après que le sang ait quitté les capillaires.

En contrepartie, les variations de pH à l'intérieur des hématies sont vraisemblablement supérieures à celles indiquées par les mesures « in vitro » ci-dessus, ce qui faciliterait la fonction respiratoire des globules rouges, en améliorant à la fois la libération de l'oxygène au niveau des tissus et sa fixation au niveau des poumons (effet BOHR).

Il y a donc un double avantage à ce que le plasma ne renferme pas d'anhydrase carbonique, c'est-à-dire à ce que l'hydratation du gaz carbonique et la deshydratation de l'acide carbonique n'aient lieu qu'à l'intérieur des hématies : un tel état de fait favoriserait le maintien de l'homéostasie en minimisant les variations du pH plasmatique et faciliterait le transport sanguin des gaz respiratoires.

Le rôle physiologique de l'inhibiteur plasmatique paraît ainsi évident : neutraliser toute activité anhydrique extra-cellulaire, de façon que seules les hématies assurent l'hydratation réversible de l'anhydride carbonique, et qu'elles bénéficient au maximum de l'effet favorable de cette réaction sur le transport de l'oxygène.

Peut-être doit-on craindre que cette explication ne pêche par excès de finalisme ; il faut bien reconnaître que l'absence de tout inhibiteur plasmatique chez d'importantes espèces animales, dont l'homme, en restreint singulièrement la portée.

c) Inhibiteurs spécifiques de l'anhydrase carbonique.

STRUCTURE CHIMIQUE

Contrairement à l'inhibiteur plasmatique, dont la nature protéique ne permet que difficilement l'isolement et l'étude, il s'agit de substances de structure relativement simple, uniquement obtenues par voie synthétique, se prêtant parfaitement aux investigations physico-chimiques, physiologiques ou pharmacologiques les plus précises.

Parmi les nombreux corps étudiés de ce point de vue depuis la découverte de MANN et KEILIN (1940), seuls les dérivés sulfamidés se sont révélés doués d'une activité inhibitrice puissante et spécifique vis-à-vis de l'anhydrase carbonique. La structure des composés actifs obéit à un certain nombre de règles simples :

— Il est absolument indispensable que la fonction sulfamide- SO_2NH_2 soit libre, non substituée à l'azote : la substitution de l'un ou des deux atomes d'hydrogène par un radical quelconque, un groupement méthyle par exemple, fait totalement disparaître l'activité inhibitrice, alors que l'activité bactériostatique peut être conservée. Cette règle est générale, on ne lui connaît guère d'autres exceptions que quelques dérivés monosubstitués synthétisés par KREBS, dont l'activité inhibitrice est 100 à 10 000 fois moins élevée que celle des composés libres correspondants.

Le radical porteur de cette fonction sulfamide n'intervient qu'en renforçant ou diminuant l'activité inhibitrice, sans en modifier la nature, ni la spécificité. Il peut s'agir d'une chaîne aliphatique, même réduite à sa plus simple expression : c'est ainsi que l'acide sulfamique $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_3\text{H}$, et sa sulfamide $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ sont l'un et l'autre doués d'un pouvoir inhibiteur spécifique. Il peut s'agir d'un radical aromatique de type benzénique, et la quasi-totalité des inhibiteurs connus jusqu'à la synthèse des sulfamides hétérocycliques par MILLER, DESSERT et ROBLIN en 1950 appartiennent à ce type. Pour exercer une activité bactériostatique, ces sulfamides benzéniques doivent être porteurs en position para d'un groupement amine $-\text{NH}_2$ non substitué. Un tel groupement n'intervient pas dans l'inhibition de l'anhydrase carbonique : l'acétylaminobenzène-sulfamide et le benzène-sulfamide, par exemple, où ce groupement aminé est masqué ou absent, restent tout aussi inhibiteurs que le para-amino-benzène-sulfamide, seul bactériostatique. De même, l'acide para-sulfamido-benzoïque, inhibiteur puissant, n'a aucune propriété antibiotique (voir figure n° 4).

L'étude systématique des sulfamides à squelette hétérocyclique entreprise par MILLER, DESSERT et ROBLIN, faisant suite aux premiers sondages de BELL et ROBLIN (1942), DAVENPORT (1945) et KREBS (1948), apporte d'importantes précisions touchant les rapports entre structure et activité pharmacodynamique. De tous les hétérocycles envisagés, ce sont ceux renfermant un atome de soufre qui renforcent le plus l'activité inhibitrice. Chaque système hétérocyclique forme une série, à l'intérieur de laquelle le pouvoir inhibiteur va en croissant parallèlement à la constante de dissociation acide pK_a des composés, mais il n'y a pas transfert de cette corrélation d'une série à l'autre. Ceci en raison d'effets stériques capables de masquer le rôle joué par le pK_a .

La voie ainsi tracée devait se révéler particulièrement féconde, puisqu'elle mena à la découverte du 2-acétylamino - 1, 3, 4 - thiadiazole - 5 - sulfonamide, ou acétazolamide, largement utilisé en thérapeutique humaine, puis des dérivés sulfamidés de la benzo-thiadiazine, dont fait partie l'Hydrochlorothiazide.

MODE D'ACTION

a) *Spécificité.*

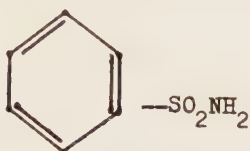
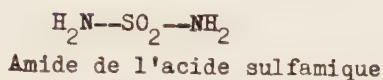
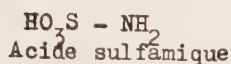
Les dérivés sulfamidés étudiés par MANN et KEILIN se sont montrés dénués d'activité inhibitrice vis-à-vis de nombreuses préparations enzymatiques purifiées, catalase, peroxydase, cytochrome oxydase, polyphénoloxydase, xanthine oxydase, uréase, carboxylase, même à des concentrations aussi élevées que 10^{-2} M. Mais il va sans dire qu'un sulfamide doué à la fois de pouvoir inhibiteur vis-à-vis de l'anhydrase carbonique et d'activité bactériostatiques, comme le para-amino-benzène-sulfamide, est susceptible de bloquer la biosynthèse des purines, comme tous les autres bactériostatiques sulfamidés, chacune de ces propriétés se manifestant indépendamment de l'autre (STETTEN et FOX, 1945, SHIVE et collaborateurs, 1947).

b) *Cinétique.*

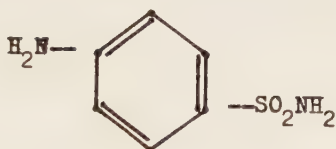
L'inhibition de l'anhydrase carbonique est réversible, et tout se passe comme si l'enzyme et son inhibiteur se combinaient molécule à molécule pour former un complexe dépourvu de propriétés catalytiques. La réaction entre l'anhydrase et le dérivé sulfamidé n'est pas totale, mais aboutit à un équilibre, les concentrations de chaque corps réagissant et du produit de la réaction étant régies par la loi d'action de masse : DAVENPORT (1945) a

Figure n° 1

Inhibiteurs spécifiques de l'anhydrase carbonique.



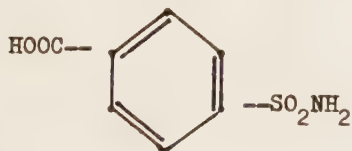
Benzène - sulfamide



Para-amino-benzène-sulfamide



Para-acétylamino-benzène-sulfamide.



Acide para-sulfamido-benzoïque



2-acétylamino-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamide

Acetazolamide.

démontré ce fait pour un certain nombre de sulfamides, dont le para-amino-benzène-sulfonamide et le thiophène-2-sulfonamide. Si nous symbolisons par (E), (I) et (EI) les concentrations en enzyme, inhibiteur et complexe enzyme-inhibiteur, la réaction peut s'écrire :

$$\begin{array}{c} \text{E} + \text{I} \rightleftharpoons \text{EI} \\ \text{(E)} \cdot \text{(I)} \\ \text{et l'équilibre : } K = \frac{}{\text{(EI)}} \end{array}$$

K étant la constante d'équilibre. Les valeurs de K calculées par DAVENPORT pour le sulfanilamide et pour le thiophène-2-sulfonamide, sont respectivement de $1,6 \cdot 10^{-7}$ et de $1,0 \cdot 10^{-6}$. Elles sont la traduction du degré de liaison enzyme-inhibiteur : plus K est petit, plus le dérivé sulfamidé est inhibiteur ; la température augmente la valeur de K et affaiblit le pouvoir inhibiteur des corps étudiés.

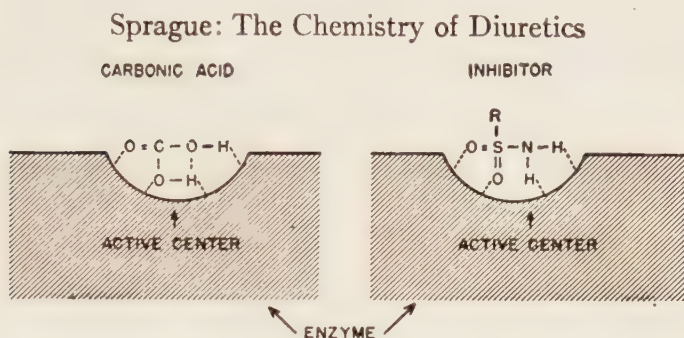
c) Mécanisme d'action.

Il semble que l'inhibition de l'anhydrase carbonique par les dérivés sulfamidés puisse être rattachée à l'affinité de ces composés pour l'ion zinc, connue depuis le début de ce siècle.

Dès 1900, FRANKLIN et ses collaborateurs montraient que l'acide sulfamique, le benzène - et le toluène-sulfamide étaient susceptibles de déplacer les métaux lourds, argent, cuivre, plomb, de leurs combinaisons avec les amides pour former de nouveaux sels complexes, et l'on sait la facilité avec laquelle le zinc ionisé se combine aux molécules d'eau ou d'ammoniaque en formant des composés d'addition di- et tétracoordonnés.

Selon ROBLIN (cité par SPRAGUE, 1958), un facteur stéréochimique pourrait également expliquer l'affinité élective des sulfamides pour l'anhydrase carbonique : il existe, en effet, une analogie de disposition spatiale des différents atomes d'oxygène et d'hydrogène à la périphérie du radical sulfamidé et de la molécule d'acide carbonique non dissociée : ces deux composés présenteraient donc des forces d'attraction intermoléculaires, semblablement orientées, susceptibles de contracter des liaisons du type liaison hydrogène avec le centre actif de l'anhydrase, où seraient disposées des forces d'attraction de même orientation, mais de signe inverse (théorie de la clef et de la serrure). Cette hypothèse est grossièrement schématisée par la figure ci-dessous (figure 2).

Dans de telles conditions, on peut aisément imaginer un processus de compétition entre inhibiteur et substrat au niveau du centre actif de l'enzyme, et expliquer la cinétique de la réaction d'inhibition telle que DAVENPORT l'a mise en évidence.



Les différents facteurs que nous venons de passer en revue ne tiennent aucunement compte de la nature du radical R — porteur de la fonction inhibitrice. Celui-ci intervient cependant en modifiant l'activité inhibitrice, soit par des facteurs purement chimiques (constante d'ionisation acide pK_a), ou stéréochimiques, permettant une coaptation plus ou moins étroite entre l'enzyme et le sulfamide, soit surtout par ses propriétés biologiques, qui feront que tel sulfamide puissamment inhibiteur « in vitro » se révélera peu actif « in vitro », parce que trop rapidement dégradé (benzothiazole-2-sulfonamide par exemple) ou parce qu'une trop forte hydrophilie lui interdit de pénétrer dans les milieux intra-cellulaires. C'est également à ce radical R- que certains dérivés sulfamidés doivent leur fixation préférentielle par certains éléments tissulaires, expliquant leur inégalité de répartition entre les différents organes et, partant, leurs modalités d'action différentes « in vivo ». Nous aurons l'occasion de faire appel à de telles différences de propriétés biologiques lorsque nous exposerons le mécanisme de l'action diurétique de l'hydrochlorothiazide, dont la répartition tissulaire très particulière pourrait expliquer en partie l'originalité de l'action pharmacologique.

ACTION PHARMACOLOGIQUE

Les chapitres précédemment consacrés à la répartition et au rôle joué par l'anhydrase carbonique dans l'organisme nous permettront de comprendre aisément les conséquences physiologiques de l'administration de ses inhibiteurs. Nous passerons successivement en revue les effets de ces substances sur la respiration, sur les organes sécréteurs, estomac, pancréas, glandes salivaires, plexus choroïdes et proces ciliaires, pour terminer par l'étude de leur action sur le fonctionnement rénal et sur l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme. Nous nous référerons principalement, au cours de cette description, à l'emploi de l'acétazolamide, dont la puissance et la spécificité permettent l'obtention de résultats clairement démonstratifs, dégagés des effets secondaires dûs aux concentrations importantes exigées par les dérivés sulfamidés antérieurement utilisés.

Respiration.

On pourrait admettre que les inhibiteurs interviennent dès les premières étapes, cellulaires, de la respiration : l'étude par KREBS et ROUGHTON (1948) du déroulement de diverses réactions enzymatiques en présence et en l'absence d'anhydrase carbonique rend une telle hypothèse vraisemblable. Aucune vérification directe d'une telle possibilité n'a cependant été entreprise.

Par contre, de nombreux travaux ont été consacrés aux modifications du transport sanguin du gaz carbonique observées sous l'influence des inhibiteurs de l'anhydrase. C'est ainsi que DAVENPORT constate que l'absorption du CO_2 par le sang total est ralentie dix-sept fois par des concentrations de thiophène-2-sulfamide inhibant la totalité de l'activité anhydrique. On aurait pu s'attendre à un ralentissement bien plus considérable en raison de la teneur extraordinairement élevée des hématies en anhydrase. Il ne faut cependant pas oublier que l'activité enzymatique d'un organe n'est pas proportionnelle au rôle joué par l'enzyme dans le fonctionnement de ce tissu. Dans le cas particulier des hématies, le fait que l'inhibition de quantités d'anhydrase capables d'accélérer plusieurs milliers de fois la fixation du CO_2 ne ralentisse cette opération que dix-sept fois signifie simplement que, dans le processus complexe qu'est la fixation du gaz carbonique, la réaction d'hydratation de l'anhydride n'est pas l'étape limitante, tout au moins dans les conditions physiologiques. De plus, nous savons que la fixation du CO_2 ne peut être totalement

inhibée, puisque l'anhydrase n'intervient qu'en accélérant une réaction qui, spontanément, évolue déjà à une vitesse non négligeable.

JACOBS et STEWART sont parvenus à mettre indirectement en évidence les modifications des échanges électrolytiques entre les hématies et le milieu environnant, entraînées par la présence d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : alors que des globules rouges incubés dans une solution renfermant à la fois des ions bicarbonate et des ions ammonium augmentent rapidement de volume, puis éclatent, l'addition de sulfamides inhibiteurs suffit, à des concentrations très faibles, à ralentir considérablement l'hémolyse, en freinant la conversion intra-globulaire du CO_2 en CO_3^- (qui vient compenser électriquement les ions ammonium entrés dans l'hématie par diffusion).

Ces perturbations du transport sanguin de l'anhydride carbonique se traduisent par des modifications plasmatiques, dont la plus importante est l'élévation de la tension du CO_2 artériel — les autres altérations plasmatiques notées pouvant être la conséquence de l'action du médicament sur d'autres organes, tout particulièrement sur le rein.

Parallèlement, on observe une élévation de la pression partielle du CO_2 dans les tissus, tandis que cette même pression s'abaisse dans l'air alvéolaire. Ces phénomènes se poursuivent jusqu'à ce que soit atteint un nouvel équilibre, où l'augmentation du CO_2 dissous et combiné pris en charge par le sang, résultant de l'élévation de la pression partielle de ce gaz, permette le transport d'un volume de CO_2 égal à la production tissulaire. Il va sans dire qu'il s'agit là d'une stabilité précaire, que bouleversera toute surproduction d'anhydride carbonique, lors d'un exercice musculaire exagéré par exemple (ROUGHTON, 1944, TOMASHEFSKI et collaborateurs, 1954, MAREN, 1956).

L'étude de la ventilation pulmonaire au cours de l'administration d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique n'a guère été effectuée que lors du traitement de malades emphysemateux par l'acétazolamide. Les modifications observées dans de tels cas sont absolument paradoxales, elles traduisent, dans plus de la moitié des cas, une amélioration notable de l'élimination du CO_2 s'accompagnant d'une baisse de sa pression partielle dans le sang artériel (SADOUL et SAUNIER, 1959, KOCH, PIVOTEAU, VANROUX et SADOUL, 1959) lorsque l'acidose métabolique produite par le médicament entraîne une compensation ventilatoire. Ces résultats obtenus chez des sujets pathologiques sont exactement à l'opposé

de ceux que laissait prévoir l'action directe de l'acétazolamide sur le transport sanguin du CO_2 chez le sujet normal, et doivent être attribués à la restauration de la sensibilité du centre respiratoire à son excitant physiologique, le gaz carbonique. Cette conclusion est confirmée par le fait que chez les malades incapables de corriger l'acidose due à l'acétazolamide par une hyperventilation efficace, la pression partielle du CO_2 artériel ne varie pas, les variations du CO_2 total et du pH plasmatiques se faisant le long des lignes isobares du schéma de DAVENPORT.

Sécrétion gastrique.

Lorsqu'on ajoute au liquide baignant un estomac isolé de batracien des doses suffisantes d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (HOGGEN), on constate, après un temps de latence, une abolition totale de la sécrétion acide. Seule la sécrétion d'ions H^+ est diminuée : le transport des ions Cl^- n'est pas affecté par l'inhibiteur, et le potentiel de polarisation cellulaire n'est pas modifié. Si on laisse l'expérience se poursuivre, la muqueuse gastrique s'ulcère, puis se perforé : ces altérations sont absolument identiques à celles qui surviennent lorsqu'on laisse sécréter une poche gastrique isolée dans un milieu dépourvu de CO_2 . DAVIES et EDELMAN ont montré que la muqueuse gastrique sécrétait les ions H^+ plus rapidement qu'elle n'était capable de libérer du CO_2 , donc de former des ions bicarbonates pour neutraliser l'excès d'ions OH^- restant dans son cytoplasme après le départ des ions H^+ . Elle est donc tributaire d'un apport extérieur de gaz carbonique, que l'anhydrase transformera en acide carbonique, puis en ions CO_3H^- .

Chez l'animal intact, on assiste de même à une diminution du volume et de l'acidité du suc gastrique, après un temps de latence de vingt à quatre-vingts minutes, d'autant plus court que la sécrétion est plus active. Les doses d'inhibiteurs nécessaires au cours de ces expériences chez l'animal intact sont plus faibles que celles exigées par les observations « in vitro », sans doute en raison de la plus grande rapidité de sécrétion de l'estomac pourvu de ses connexions nerveuses et vasculaires.

Ces résultats expérimentaux n'ont pas eu en thérapeutique humaine les conséquences que l'on pouvait espérer : tous les essais de traitement des syndromes ulcéreux gastriques avec hyperchlorhydrie par l'acétazolamide n'ont abouti qu'à des résultats peu significatifs (KINTZLMEIER et KIMBEL, 1954). Le même échec a été enregistré lors des essais de prévention de l'ulcère expérimental chez l'animal (HARRISSON).

SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

Chez le chien, l'administration d'acétazolamide entraîne une diminution marquée du volume et de la teneur en bicarbonates de la sécrétion pancréatique externe (de 60 à 95 pour cent), sans abolir totalement cette sécrétion (BIRNBAUM et HOLLANDER).

Chez l'homme, le test à la sécrétine est également perturbé : sous l'influence du même inhibiteur, la quantité de suc pancréatique recueillie après injection de sécrétine diminue considérablement, la concentration des bicarbonates s'abaisse tandis que celle des ions chlore augmente. Par contre, les taux du sodium et du potassium ne sont pas modifiés, non plus que les diverses activités enzymatiques (JANOWITZ, DREILING, 1955 et 1956).

La transposition de ces faits en thérapeutique humaine n'a pas encore fourni de résultats concluants. Nous aurons même l'occasion de voir que le chlorothiazide, bien que faiblement inhibiteur de l'anhydrase carbonique, a pu être rendu responsable de quelques cas de pancréatite aiguë (JOHNSTON, 1959).

GLANDES SALIVAIRES

L'effet immédiat des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sur la sécrétion salivaire n'a pas été étudié. NIEDERMEIER et ses collaborateurs ont, par contre, noté qu'au cours de traitements prolongés par l'acétazolamide survenait une diminution des concentrations salivaires de sodium et de bicarbonates. Il n'est pas possible de rapporter ces modifications à la seule action directe de l'inhibiteur sur les glandes salivaires, en raison des modifications humorales marquées enregistrées au cours de tels traitements.

GLANDES SUDORIPAIRES

Aucune altération de la composition de la sueur n'a pu être décelée lors de l'administration d'acétazolamide (KLEEMAN et collaborateurs).

PLEXUS CHOROÏDES ET SÉCRÉTION DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN.

On sait, depuis les recherches de TSCHIRGI (1954) et de KISTER (1956) que l'acétazolamide produit une chute notable de la sécré-

tion de liquide céphalo-rachidien chez l'animal d'expérience, indépendante des variations de la pression partielle du CO_2 dans le sang artériel.

MAREN (1960) a repris cette étude chez un groupe d'hydrocéphales. Administré par voie orale, le médicament fait lentement baisser la pression du liquide céphalo-rachidien après un temps de latence de vingt-quatre à quarante-huit heures. En même temps, la composition du L.C.R. se modifie : le taux des chlorures s'abaisse, la teneur en bicarbonates augmente, et le rapport entre le CO_2 total du L.C.R. et celui du plasma s'élève. La pression partielle du CO_2 reste inchangée, identique à celle du plasma veineux. Le liquide céphalo-rachidien tend, dans ces conditions, à se rapprocher d'un ultra-filtrat plasmatique.

Administré par voie intra-veineuse, l'acétazolamide provoque une élévation rapide (en trente minutes), mais transitoire de la pression du L.C.R., attribuée par MAREN à une action purement vasculaire. La sécrétion du L.C.R., en effet, est très lente (taux de renouvellement de 0,1 à 0,3 pour 100) — ce qui explique le délai observé dans l'action de l'acétazolamide — et elle ne saurait rendre compte de variations de pression aussi brutales.

SÉCRÉTION DE L'HUMEUR AQUEUSE

Chez l'animal d'expérience, lapin, cobaye, l'acétazolamide provoque une diminution rapide (dès la troisième heure) de la pression de l'humeur aqueuse et de son débit, ainsi qu'une baisse de la concentration des bicarbonates dans ce liquide. Cette action n'est pas due aux modifications humorales produites par l'inhibiteur, car elle se retrouve chez les animaux néphrectomisés, ou préalablement rendus acidotiques par l'administration de chlorure d'ammonium (BECKER, 1954, 1955, BALLINTINE et MAREN, 1955).

Chez l'homme, cette action dépressive sur la sécrétion de l'humeur aqueuse a été largement mise à profit dans le traitement des états glaucomateux, où son efficacité est attestée par de très nombreux auteurs. Le médicament n'agit que s'il est absorbé par voie générale, les instillations locales sont dénuées d'effet ; son action se poursuit en administration continue, durant plusieurs mois, alors même que les perturbations humorales, résultant de son emploi, ont depuis longtemps estompé son pouvoir diurétique.

CERVEAU

L'intérêt des dérivés sulfamidés dans le traitement de l'épilepsie, exposé par YEOMAN en 1938, a stimulé les recherches concernant l'action anti-convulsive de ces substances. Un premier fait s'est d'abord imposé ; seuls les composés porteurs d'un groupe $-SO_2NH_2$ non substitué, donc capables d'inhiber l'anhydrase carbonique, sont anti-convulsivants. Par la suite, cette constatation s'est trouvée confirmée par l'étude de sulfamides dénués de pouvoir bactériostatique, mais fortement inhibiteurs de l'anhydrase : leur activité anticonvulsivante est comparable, qualitativement, à celle du sulfanilamide. Il s'agit donc bien d'une propriété liée à l'inhibition de l'anhydrase carbonique.

Expérimentalement, on constate que l'efficacité anticonvulsivante d'un sulfamide inhibiteur dépend de sa pénétration dans le tissu cérébral et de son affinité pour l'enzyme, traduite par la constante de dissociation du complexe enzyme-inhibiteur (voir p. 56). C'est ainsi que l'acétazolamide, qui inhibe trois cents à quatre cents fois plus fortement l'anhydrase que la sulfanilamide, n'est que deux fois plus anticonvulsivant par suite de sa mauvaise pénétration dans les cellules cérébrales. L'importance prédominante de la concentration locale en inhibiteur explique également l'absence de corrélation entre les taux plasmatiques ou globulaires d'inhibiteur et l'action anticonvulsivante.

En clinique, l'acétazolamide n'a pu obtenir une place de choix dans le traitement de l'épilepsie, en raison de l'apparition très rapide de phénomènes d'accoutumance qui obligent à augmenter considérablement les doses de médicament après quelques jours d'administration, et qui ne permettent pas l'instauration d'un traitement au long cours.

L'explication de l'action anti-convulsivante des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique reste encore controversée, les deux séries d'hypothèses avancées ne pouvant être départagées.

Un premier groupe d'auteurs attribuent à une action purement locale les effets sédatifs des inhibiteurs : sous leur influence, le métabolisme cellulaire est perturbé, on assiste à une modification de l'équilibre acido-basique cytoplasmique et à des varia-

tions du rapport $\frac{K \text{ intracellulaire}}{K \text{ extracellulaire}}$ donc à des fluctuations de

l'excitabilité cellulaire. Malheureusement, les auteurs ne sont pas d'accord sur le sens des variations observées : selon les résultats

de DAVIES, GALSTON et WHITTAM (1955), le potassium intracellulaire s'abaisse, alors qu'il s'élève au cours des essais de MILLICHAP et de ses collaborateurs. Récemment, KOCH et WOODBURY ont repris l'étude de ce problème et ont constaté que l'acétazolamide, sans modifier significativement le pH intracellulaire, diminuait la teneur en sodium et augmentait le taux du potassium à l'intérieur des cellules cérébrales, cependant qu'il y ralentissait le « turnover » de l'ammoniaque. Tout se passait comme si la perméabilité de la membrane neuronale au sodium diminuait. D'autres arguments, tels que le parallélisme entre le taux d'inhibition locale de l'anhydrase carbonique et l'effet anti-convulsivant viennent, en outre, renforcer cette première hypothèse.

D'autres auteurs attribuent l'action anti-épileptique de l'acétazolamide à ses propriétés acidifiantes générales, que traduisent la baisse du pH et de la réserve alcaline plasmatiques et la rétention tissulaire de gaz carbonique. Les effets favorables d'un régime cétogène sont d'ailleurs connus depuis longtemps chez les épileptiques. A l'appui de cette hypothèse vient le fait que l'action des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique est renforcée par l'inhalation de CO_2 ou par l'administration de chlorure d'ammonium.

Quoi qu'il en soit, il semble que l'action antiépileptique de ces médicaments puisse être rapportée à l'acidose et à l'hypercapnie cérébrales résultant de leur action tant locale que générale.

KELLER (1955, 1957) a recherché si les agents habituellement utilisés soit comme stimulants ou analeptiques, soit comme sédatifs du système nerveux central présentaient une action activatrice ou inhibitrice vis-à-vis de l'anhydrase carbonique. De cette étude, il ressort que seuls parmi les nombreux corps examinés, les dérivés sulfamidés présentent une activité inhibitrice susceptible d'expliquer leur mécanisme d'action. Un certain nombre de stimulants sont également dotés d'un pouvoir inhibiteur, mais aux manifestations fort atypiques (en particulier, ce pouvoir augmente avec la température). De plus, il est absolument impossible de reproduire, avec aucun de ces médicaments, les modifications de l'équilibre hydroélectrolytique et du fonctionnement rénal qu'entraîne l'administration de sulfamides. On ne peut donc généraliser aux autres agents stimulants ou sédatifs cérébraux le mécanisme d'action propre aux sulfamides.

ACTION DE INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE SUR LE FONCTIONNEMENT RENAL

a) *Modifications urinaires.*

L'alcalinisation de l'urine sous l'effet du traitement par les sulfamides est connue de longue date (SOUTHWORTH, 1937, MARSHALL, Mc CHESNEY, BECKMAN, 1938). L'augmentation du pH urinaire est plus nette encore sous l'influence des dérivés sulfamidés hétérocycliques non substitués : c'est ainsi que chez le chien, l'urine passe de pH 6.50 à pH 7.58 dès la dixième minute qui suit l'injection intra-veineuse d'acétazolamide (PITTS, 1958). Chez l'homme, après une dose orale unique de 500 mg du même produit, les modifications sont plus lentes à apparaître (deux heures).

Ce changement de pH traduit les perturbations profondes survenues dans la composition de l'urine, et en particulier, l'augmentation considérable de l'élimination des bicarbonates. Extrêmement bas à l'état normal en raison de l'acidité des urines, le débit des anions CO_3H^- s'élève jusqu'à 70 microéquivalents par minute quatre heures après l'ingestion d'acétazolamide, et reste supérieur au niveau de départ pendant près de vingt-quatre heures. Le débit des ions Cl^- subit des variations en sens inverse, tendant à s'annuler lors de la période d'élimination bicarbonatée maxima : mais après la douzième heure, on assiste à une remontée de cette élimination, qui dépasse le niveau initial jusque vers la vingt-quatrième heure : l'organisme compense, dans cette deuxième période, les perturbations humorales entraînées par l'inhibition de l'anhydrase carbonique.

L'excrétion des cations reflète celle des anions : entre les deuxième et sixième heures, période d'élimination bicarbonatée maxima, le débit du potassium s'élève considérablement, passant de quarante microéquivalents par minute à soixante-quinze. Dans le même temps, l'élimination sodée augmente graduellement, partant de trente microéquivalents par minute pour atteindre cent microéquivalents vers la dix-huitième heure et rester un peu plus élevée que son taux initial jusqu'au lendemain. L'ammoniaque voit son élimination augmenter légèrement pendant la seconde période de douze heures, alors que la chlorurèse est à son maximum. Corollaire de l'alcalinisation de l'urine, l'acidité titrable s'abaisse, puis s'annule, au cours des premières heures

suivant l'administration du médicament pour réapparaître lorsque l'action s'estompe, et même dépasser les valeurs de contrôle.

Les autres constituants de l'urine, urée, acide urique, acides aminés, phosphates, sulfates, calcium sont peu modifiés, selon MADSEN. Selon HUNGERLAND cependant, on observerait un accroissement de l'élimination des acides aminés au cours des premières heures.

Lorsqu'on donne non pas une dose unique moyenne, mais de fortes doses répétées au cours des vingt-quatre heures, les pertes d'électrolytes enregistrées sont beaucoup plus importantes. mais on assiste à un épuisement rapide de l'action diurétique, le sujet devient réfractaire au traitement, fait sur lequel nous reviendrons lorsque nous envisagerons les conséquences métaboliques de l'inhibition de l'anhydrase carbonique.

Chez le sujet soumis à une acidose métabolique expérimentale par surcharge en chlorure d'ammonium, l'acétazolamide perd toute activité diurétique : il se montre d'autant moins susceptible d'entraver la réabsorption des bicarbonates que l'acidose est plus sévère, mais il réduit cependant l'efficacité du mécanisme rénal de lutte contre l'acidose (BERLINER, KENNEDY et ORLOFF, 1951, 1952, 1954, DORMAN et collaborateurs, 1954, BRAZEAU et GILMAN, 1953, RELMAN, 1953). Le taux réabsorption des bicarbonates ne revient pas entièrement à sa valeur normale, et même dans ces conditions sévères, on peut retrouver dans l'urine 33 à 51 pour cent des bicarbonates du filtrat glomérulaire : cette réabsorption ne serait donc pas entièrement dépendante de l'anhydrase carbonique. Quoi qu'il en soit, l'organisme en acidose sévère parvient à surmonter le blocage de l'excrétion des acides résultant de l'inhibition de l'anhydrase.

Pour résumer les effets des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sur l'élimination rénale, disons que leur administration provoque une diurèse bicarbonatée accompagnée d'une abondante déperdition de sodium et de potassium, et d'une excrétion supplémentaire d'eau correspondant à l'augmentation de la quantité des corps dissous totaux rejetés par le rein.

C'est la connaissance de ces faits qui incita SCHWARTZ, en 1949, à administrer du sulfanilamide à des insuffisants cardiaques œdémateux dans le but précis d'agir sur l'anhydrase carbonique rénale et de faire bénéficier les malades de l'action diurétique, jusqu'alors inexploitée, du produit.

b) *Mécanisme de l'action diurétique*

Les conséquences urinaires de l'administration d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique se déduisent très logiquement du rôle joué par l'enzyme dans le fonctionnement rénal (voir p. 31 et suivantes). Le cytoplasme des cellules tubulaires sécrétant les ions H^+ ne peut plus réajuster son pH que dans la mesure où la réaction lente d'hydratation de l'anhydride carbonique, qui n'est plus catalysée, lui fournit de l'acide carbonique : la sécrétion des protons dans la lumière du tube rénal est donc considérablement ralentie. Par suite, les ions bicarbonate du liquide tubulaire ne sont plus transformés en acide carbonique puis en $CO_2 + H_2O$: ils ne sont donc plus réabsorbés. De même, la quantité de protons échangeables contre des cations Na^+ étant très réduite, la réabsorption du sodium se trouve bloquée tout au moins dans sa fraction active, non obligatoire : l'économie des bases fixes que constituait cette réabsorption est supprimée, et les phosphates sont excrétés sous forme dibasique; l'ammoniac n'étant plus capté par les protons dans la lumière des tubuli diffuse moins rapidement hors des cellules, puisque son gradient de concentration est moins grand. Le mécanisme rénal de lutte contre l'acidose voit donc tous ses rouages se gripper successivement. L'accroissement de l'élimination potassique peut être attribué à l'augmentation de l'échange de ce cation contre des ions Na^+ , en raison de l'absence de protons susceptibles d'entrer en compétition avec lui, et du gonflement considérable de la masse d'ions Na^+ disponibles pour cet échange. Enfin, la diminution de la réabsorption du sodium et des bicarbonates, l'augmentation de l'élimination du potassium, accroissent la quantité des corps dissous totaux contenus dans le tube rénal et provoquent une diminution correspondante de la résorption osmotique de l'eau, d'où l'augmentation de la diurèse.

Tous les faits observés peuvent donc bien être rapportés à la seule inhibition de l'anhydrase carbonique. Le mécanisme invoqué se voit confirmé par le fait qu'une diminution de la pression partielle du CO_2 du sang irriguant le rein exerce sur la composition de l'urine le même effet que l'administration d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique (MAREN, 1956) : il s'agit donc bien d'une diminution de la quantité d'anhydride carbonique utilisable par la cellule rénale. Autre argument en faveur de cette hypothèse, l'influence du taux plasmatique du potassium sur l'élimination rénale, qui peut reproduire certains des aspects

de l'inhibition de l'anhydrase carbonique, par son action indirecte sur le pH de la cellule tubulaire (RELMAN et SCHWARTZ, 1958).

Le mécanisme d'action uniquement tubulaire des sulfamides diurétiques est enfin démontré par l'absence de variation de la filtration glomérulaire sous leur influence. Tout au plus peut-on noter une diminution précoce, mais transitoire, de la clearance de l'inuline lors de l'injection intra-veineuse d'acétazolamide, sans rapport avec l'effet diurétique puisque celui-ci se poursuit longtemps après que la clearance glomérulaire ait retrouvé sa valeur de départ, et que ce phénomène ne reproduit pas lors de l'administration orale du produit.

c) Épuisement de l'activité diurétique.

Nous avons vu que l'administration continue de doses fortes d'acétazolamide aboutit à un épuisement rapide de l'effet diurétique du médicament : après vingt-quatre à quarante-huit heures, le volume des urines redevient normal, l'élimination des bicarbonates cesse, de même que la natriurèse et la kaliurèse supplémentaires (encore que puisse subsister une élimination exagérée de potassium), l'urine tend à s'acidifier à nouveau. Cette accoutumance rapide est attribuée aux profondes perturbations de l'équilibre hydro-électrolytique des milieux extra-cellulaires provoquées par le médicament :

— Diminution de la concentration des bicarbonates plasmatiques (COUNIHAN, EVANS et MILNE, 1954), encore que, pour MAREN et ses collaborateurs, ce taux des bicarbonates soit un mauvais index de la résistance au traitement.

— Diminution des réserves bicarbonatées totales de l'organisme : selon HANLEY et PLATTS (1956), l'action diurétique de l'acétazolamide cesserait lorsque l'organisme aurait perdu une certaine quantité de bases liées aux bicarbonates (« bicarbonate bound bases »), variant de 250 à 300 mEq chez un sujet normal.

— Diminution du volume des liquides extra-cellulaires, sous l'effet de la déperdition hydro-électrolytique, entraînant une réduction de la filtration glomérulaire (en même temps que la concentration des bicarbonates dans le filtrat décroît parallèlement à l'abaissement de la réserve alcaline plasmatique).

— Réaction de défense de l'organisme à la déplétion hydro-électrolytique, aboutissant à une hypersécrétion d'aldostérone,

qui freinerait la fuite des ions sodium, mais accentuerait le déficit potassique.

— Hypokaliémie, qui stimulerait les mécanismes tubulaires d'acidification et de sécrétion d'ammonium.

Le rôle joué par la déperdition bicarbonatée dans ce phénomène de résistance est essentiel, puisqu'il suffit de corriger l'acidose métabolique déclenchée par le traitement intensif, par une perfusion bicarbonatée par exemple, pour voir le médicament retrouver son efficacité.

Mais l'importance des réactions de défense de l'organisme est attestée par le phénomène de « rebound » qui suit l'arrêt du traitement : comme après toute acidose métabolique, on observe une augmentation de l'excrétion ammoniacale, de l'acidité titrable urinaire, une rétention sodée et bicarbonatée, ces deux ions étant remplacés dans l'urine par des protons H^+ et des anions Cl^- , les échanges entre H^+ , Na^+ et K^+ étant orientés de façon à économiser le maximum de bases fixes. HANLEY et PLATTS ont observé que, chez l'homme, cette restauration de l'équilibre acido-basique humoral était relativement lente, se faisant à la cadence de 40 à 80 mEq d'ions H^+ par jour ; il faudrait donc environ six jours à un sujet normal pour compenser la perte de 300 mEq de bases fixes provoquée par un traitement intensif à l'acétazolamide pendant quarante-huit heures.

INHIBITION DE L'ANYDRASE CARBONIQUE ET HOMEOSTASIE

L'étude des conditions dans lesquelles survient la résistance aux effets diurétiques des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique nous a déjà permis de passer en revue les perturbations de l'équilibre acido-basique et électrolytique du plasma provoquées par ces substances : acidose métabolique, avec baisse importante des bicarbonates plasmatiques, diminution modérée du pH, hyperchlorémie, hypokaliémie, éventuellement hyponatrémie. Ces modifications plasmatiques sont secondaires à l'action rénale des inhibiteurs, elles ne précèdent jamais la diurèse bicarbonatée sodique et potassique, mais n'apparaissent qu'une fois cette diurèse mise en route.

La diminution du volume plasmatique et des liquides interstitiels se traduit par une hémococoncentration modérée avec éléva-

tion de l'hématocrite et du taux des protides sériques. Cependant, en dépit de cette hypovolémie, la pression artérielle n'est pas modifiée chez les sujets nomotendus.

Si le rein joue un rôle de premier plan dans la perturbation de l'équilibre plasmatique, d'autres facteurs peuvent cependant intervenir : les influences qui modifient la composition du plasma résultent en réalité de l'addition d'effets d'origine tissulaire ou respiratoire aussi bien que rénale. C'est ainsi que l'élévation de la pression partielle du CO_2 qui résulterait de l'inhibition de l'anhydrase des hématies peut être masquée par une hyperventilation pulmonaire déclenchée par le centre respiratoire en réponse à l'acidose métabolique (MAREN, 1956). C'est précisément ce mécanisme qui, associé à l'hypovolémie, permet l'amélioration paradoxale de certains insuffisants respiratoires en hypercapnie, chez qui un traitement par l'acétazolamide aurait pu paraître de prime abord contre-indiqué (SADOUL et SAUNIER, 1959).

Pour terminer cette revue des effets généraux des sulfamides inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, notons que DOBSON, LIPSCOMB et GREENE (1957) ont signalé que l'acétazolamide se montrait modérément hypoglycémiant chez environ la moitié des sujets testés, alors que GROSSMAN et BATTERMAN (1956) n'avaient pu déceler aucune action sur la glycémie ni sur l'épreuve d'hyperglycémie provoquée tant chez des sujets normaux que chez des diabétiques (opinion qui est actuellement la plus généralement admise).

EMPLOI THERAPEUTIQUE

La première utilisation thérapeutique du sulfanilamide en tant qu'inhibiteur de l'anhydrase carbonique par SCHWARTZ, en 1949, chez trois insuffisants cardiaques œdémateux, bien que, pleine de promesses, se heurta à un sérieux obstacle : le peu de maniabilité du produit employé. En raison des doses élevées rendues nécessaires par le pouvoir inhibiteur assez faible du médicament (quatre à six grammes par jour durant une semaine), tous les malades présentèrent des troubles toxiques, confusion mentale, nausées, malaises, méthémoglobinémie, acidose hyperchlorémique. Tout rentra dans l'ordre à la fin du traitement, mais le phénomène de « rebound », que nous avons déjà signalé, fit bientôt perdre le bénéfice apporté par la chasse urinaire de bicarbonates, de bases fixes et d'eau due au médicament.

Les recherches s'orientèrent alors vers la mise au point d'un produit plus puissant et moins toxique : elles aboutirent à la découverte de l'acétazolamide, qui s'avéra un diurétique actif, utilisable dans les états œdémateux de diverses origines, insuffisance cardiaque ou rénale, cirrhoses, éclampsie et toxémie gravidique, œdèmes endocriniens, dans le glaucome et, plus accessoirement, dans le traitement de l'épilepsie (petit mal) ou des obésités.

Ce produit est loin cependant de posséder les qualités du diurétique idéal. Son activité s'estompe en 24 ou 48 heures lorsqu'il est administré sans interruption : il est difficile d'obtenir un effet diurétique modéré et continu tel que l'exige l'état de certains malades et l'on en est réduit à provoquer des déplétions hydro-électrolytiques brutales et discontinues, suivies d'interruptions du traitement au cours desquelles se manifeste le phénomène de « rebound », accompagné de tous ses inconvénients. De plus, des effets secondaires importants et indésirables apparaissent en cours de traitement, acidose métabolique hyperchlorémique, hypokaliémie, qui restreignent les indications thérapeutiques et qui sont de plus responsables de l'épuisement de l'action diurétique.

Les efforts des chimistes organiciens se poursuivirent donc, orientés vers la synthèse d'un produit plus puissant, actif en administration continue, et, si possible, dénué d'effets secondaires. L'étude systématique entreprise par SPRAGUE des relations entre la structure des sulfamides aromatiques et leur activité diurétique conduisit à la découverte des propriétés remarquables des benzène-disulfonamides, puis de leurs dérivés, les benzothiadiazines, en 1957. C'est à ce groupe, dont il est le représentant le plus puissant, qu'appartient l'hydrochlorothiazide dont nous allons étudier les propriétés physico-chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques.

DEUXIEME PARTIE

L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

1. — PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

a) Structure chimique et synthèse.

L'activité diurétique des benzènes-disulfonamides est très nettement influencée par la position des deux radicaux sulfamide, l'un par rapport à l'autre sur le noyau benzénique : le benzène 1-4-disulfonamide et les composés apparentés se montrent régulièrement moins efficaces que le benzène-1-3-disulfonamide et ses dérivés. c'est donc cette seconde série de corps qui fut soumise à une exploration systématique, tant chimique (SPRAGUE et collaborateurs) que pharmacologique (BAER, BEYER et collaborateurs). On observa que l'activité diurétique était notablement renforcée par certains substituants hydrophiles accrochés aux sommets 4, 5 et 6 du cycle benzénique et que les radicaux halogénés, aminés ou acylaminés s'avéraient les meilleurs renforceurs de l'élimination sodée chez l'animal d'expérience choisi pour cette étude, le rat. L'un de ces composés a d'ailleurs été retenu pour l'étude en thérapeutique humaine, le 1, 3-disulfamyl-4-5-dichlorobenzène (dénomination commune, Dichlorphénamide).

En même temps que se renforçait l'activité diurétique apparaissait une propriété entièrement nouvelle : certains des composés étudiés, particulièrement ceux porteurs de substituants halogénés en position 4 et (ou) 5, se montraient capables non seulement de provoquer une diurèse bicarbonatée sodique, comme les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique connus jusqu'alors, mais, de plus, ils augmentaient considérablement l'élimination des ions chlore, à la façon des diurétiques mercuriels. Ils se rapprochaient donc du diurétique idéal, chargé de faire éliminer du sel et de l'eau sans perturber l'équilibre hydro-électrolytique du milieu intérieur.

Les benzènes-1-3-disulfonamides-4-acylamino-6-halogénés, doués du pouvoir chlorurétique et natriurétique propre à cette série, sont susceptibles de donner naissance à des composés cycliques par réaction entre l'oxygène du carboxyle du groupe acylaminé et les hydrogènes de la fonction sulfamide la plus proche (fig. 4). Lorsque l'acylation de la fonction amine en position 4 sur le noyau benzénique primitif a été effectuée avec l'acide formique, on obtient par cyclisation interne le corps I (fig. 4), ou 6-chloro-7-sulfamyl-1, 2, 4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde, synthétisé par NOVELLO et SPRAGUE (1957), étudié pharmacologiquement par

BEYER, BAER, RUSSO et HAIMBACH (1957) et aujourd'hui largement utilisé en thérapeutique humaine sous la dénomination de Chlorothiazide. Le Fluméthiazide, doué de propriétés diurétiques extrêmement voisines, n'en diffère que par la substitution d'un radical trifluoriméthyl F_3C- à l'atome de chlore du sommet 6 (III, fig. 4).

Si, au lieu de condenser le 4-amino-6-chloro-benzène-1,3-disulfonamide avec l'acide formique, on le fait réagir avec le formaldéhyde en milieu anhydre, on obtient un produit qui ne diffère du chlorothiazide que par la saturation de l'anneau hétérocyclique : chimiquement, il s'agit du 6-chloro-7-sulfamyl-3,4-dihydro (2 H)-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde, ou Hydrochlorothiazide (DE STEVENS, WERNER, HALAMANDARIS et RICCA, 1958 (corps II, figure 4).

b) Propriétés physico-chimiques.

L'hydrochlorothiazide se présente sous forme d'une poudre cristalline, peu soluble dans l'eau froide, un peu plus soluble à chaud (2 %) et dans l'alcool. C'est un acide très faible, et il se dissout plus facilement en milieu alcalin. Ces solutions alcalines ne se conservent pas, elles s'hydrolysent lentement à froid, rapidement à chaud, avec ouverture de l'anneau hétérocyclique. Cette particularité est d'ailleurs mise à profit pour doser le composé : l'amine cyclique libérée par hydrolyse peut être diazotée et couplée avec l' α -naphthyl-éthylènediamine selon la méthode de BRATTON et MARSHALL, ou avec l'N- α -naphthyl-N-diéthyl-propylène-diamine (Réactif IV de TREFOUEL), pour former un composé diazoïque fortement coloré en rose-violacé (maximum d'absorption à 500 millimicrons) qui peut être dosé colorimétriquement. L'intensité de la coloration suit la loi de BER-LAMBERT pour les solutions suffisamment diluées.

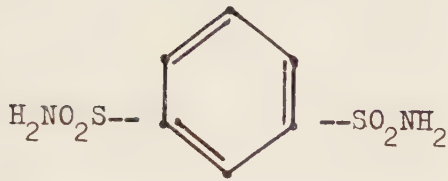
La composition centésimale de l'hydrochlorothiazide est la suivante :

Carbone	28,2 %	Soufre	21,3 %
Hydrogène	2,7 %	Azote	14,1 %
Oxygène	21,3 %	Chlore	11,9 %

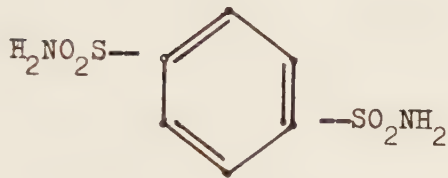
Le point de fusion du produit cristallisé est de 273 - 275° C.

La structure assignée au produit a pu être vérifiée par DE STEVENS et ses collaborateurs : il est en effet possible de réduire le chlorothiazide par le borohydrure de sodium, et le produit

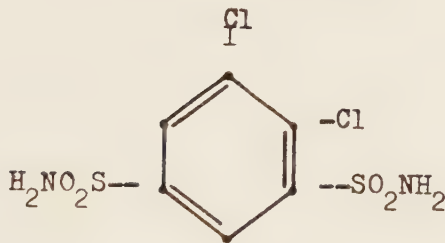
Figure n° 3



Benzène-1,3-disulfonamide.



Benzène-1,4-disulfonamide



Dichlorophénamide



6-chloro-4-aminobenzène-1,3-disulfamide.

obtenu présente exactement les mêmes propriétés que celui formé par la condensation du 4-amino-6-chloro-benzène-1,3-disulfamide avec l'aldéhyde formique.

c) Pouvoir inhibiteur de l'anhydrase carbonique « *in vitro* ».

Selon les déterminations de SHEPPARD (cité par GAUNT, 1959), le pouvoir inhibiteur de l'anhydrase carbonique exercé *in vitro* par l'hydrochlorothiazide n'est que le 1/9^e de celui du chlorothiazide. Mesurée selon la méthode manométrique de ROUGHON et BOOTH (1946), la concentration d'hydrochlorothiazide réduisant de 50 % l'activité d'une préparation purifiée d'anhydrase carbonique d'hématies de bœuf est de $6,4 \cdot 10^{-7}$ M. Pour le chlorothiazide, cette concentration est de $7,1 \cdot 10^{-8}$ M, donc neuf fois moins élevée.

A titre de comparaison, notons que BEYER et ses collaborateurs (1958), utilisant la méthode colorimétrique de PHILPOT et PHILPOT (les chiffres obtenus ne sont donc pas immédiatement comparables à ceux fournis par la méthode manométrique, mais permettent une appréciation de l'ordre de grandeur des pouvoirs inhibiteurs respectifs des composés sulfamidés) obtenaient une inhibition à 50 % de leur préparation enzymatique pour les concentrations suivantes : Sulfanilamide : $4,3 \cdot 10^{-5}$ M. ; Chlorothiazide : $1,7 \cdot 10^{-6}$ M. ; Acétazolamide : $7,2 \cdot 10^{-8}$ M.

Le pouvoir inhibiteur de l'anhydrase carbonique de l'hydrochlorothiazide est donc relativement faible *in vitro*. Ce fait aura son importance dans l'explication du mécanisme de l'action diurétique de ce produit.

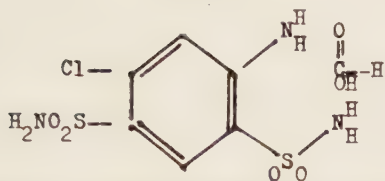
II. — PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

a) Toxicité.

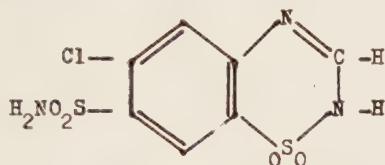
L'hydrochlorothiazide s'avère d'une toxicité exceptionnellement faible, tant lors des essais de toxicité aiguë que lors de l'administration chronique.

Lors des essais de toxicité aiguë intraveineuse, il n'est pas possible de déterminer avec exactitude la dose léthale 50 (DL₅₀) exacte : la faible solubilité du produit dans l'eau rend nécessaire l'emploi de solvants organiques dès que l'on veut administrer

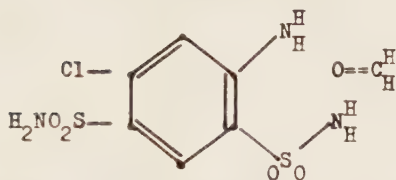
Figure n° 4



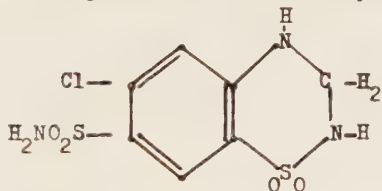
6-Chloro-4-aminobenzène-1,3-disulfamide
en présence d'acide formique



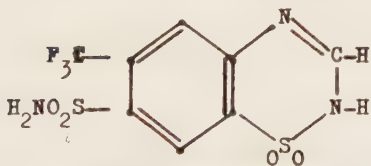
I.- Chlorothiazide



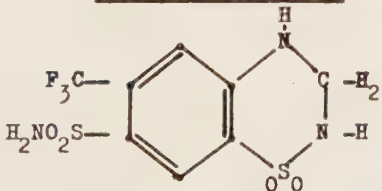
6-Chloro-4-aminobenzène-1,3-disulfamide
en présence de formaldéhyde.



II.- Hydrochlorothiazide



III.- Flumethiazide



IV.- Hydroflumethiazide.

des doses élevées. Or, l'injection d'une solution d'hydrochlorothiazide à 10 % dans la N, N-diméthylacétamide à 80 % entraîne une mortalité sensiblement identique à celle provoquée par le solvant pur — la dose la plus élevée que l'on puisse administrer au rat de cette façon, 350 mg par kg, fait périr six animaux traités sur dix, alors que le solvant seul est responsable de la mort de trois témoins sur 10. On peut donc en conclure que la DL_{50} dépasse 350 mg par kg lors de l'administration d'une dose intraveineuse unique.

Par voie orale, chez le rat, les mêmes difficultés se rencontrent dans la détermination de la DL_{50} : tout au plus peut-on affirmer que cette valeur dépasse 2,75 g par kg de poids, sans pouvoir donner de chiffre précis.

Chez le chien, la tolérance est également excellente : l'injection intraveineuse de 100 mg d'hydrochlorothiazide par kg de poids n'entraîne qu'une réaction très passagère estompée en moins de dix minutes. Par voie orale, une dose de 1 gramme par kg de poids ne provoque absolument aucun trouble.

En administration chronique, pour des doses de 10 et de 60 mg par kg de poids et par jour, aucun trouble dû à l'action du médicament ne peut être observé durant un mois de traitement continu. En particulier, les valeurs des électrolytes plasmatiques restent dans les limites de la normale. Le seul fait notable est une discrète hémoco-concentration, traduite par une élévation de l'hématocrite, de la numération globulaire, de l'hémoglobininémie. A l'autopsie de ces animaux, aucune lésion microscopique n'a pu être relevée.

Conséquence de la très faible toxicité et de l'activité diurétique élevée du produit, la marge thérapeutique de l'hydrochlorothiazide est extraordinairement large, supérieure à 1 pour 1 000 tant chez le chien que chez le rat. Ce médicament sera donc d'une exceptionnelle sécurité d'emploi.

b) Absorption. Répartition dans l'organisme. Elimination.

En dépit de sa faible solubilité dans l'eau, l'hydrochlorothiazide est bien absorbé lorsqu'il est administré par voie digestive. Chez l'animal, on voit le produit apparaître dans les urines une heure après l'absorption, et chez l'homme, la concentration plasmatique maxima est atteinte en deux heures, alors que le produit a déjà commencé ses effets diurétiques dès la fin de la première heure.

La répartition de l'hydrochlorothiazide dans l'organisme a été étudiée chez le rat en marquant la molécule du médicament en position 3 à l'aide de tritium (SHEPPARD et collaborateurs). Après administration orale ou intraveineuse, on constate qu'une fraction importante de la dose reste dans le tractus gastro-intestinal et dans le foie. Il semble, dans ces conditions, que le produit soit soumis à une circulation entéro-hépatique, analogue à celle des sels biliaires par exemple. BEYER (1958) a confirmé cette hypothèse pour le chlorothiazide, dont le comportement dans l'organisme est très voisin : chez le chien néphrectomisé à qui on administre simultanément de l'inuline et du chlorothiazide, on constate que le taux plasmatique d'inuline reste absolument constant dans les heures qui suivent l'injection, tandis que la concentration du chlorothiazide décroît régulièrement. Ce fait traduit obligatoirement une élimination de la drogue, puisque d'autres recherches ont montré que celle-ci n'était pas métabolisée dans l'organisme. Or, 30 % de la dose injectée se retrouvent effectivement dans la bile. Rien ne s'oppose donc à l'existence d'une circulation entéro-hépatique. Ce mécanisme aurait l'avantage de rendre plus progressive la libération du médicament dans l'organisme et de prolonger sa durée d'action en retardant son élimination. De plus, le tube digestif est susceptible, dans de telles conditions, de servir d'émonctoire supplémentaire chez les malades en insuffisance rénale.

L'organe fixant le plus d'hydrochlorothiazide, après le foie et le contenu intestinal (la muqueuse digestive est, par contraste, très pauvre), est le rein. L'administration du produit marqué au tritium, suivie de la microdissection de néphron ont permis à DARMADY (cité par GAUNT, 1959) de localiser, avec une très grande précision, les parties du tube rénal où se concentrait l'hydrochlorothiazide. Le médicament s'accumule dans la portion centrale du tube contourné proximal. Les émissions enregistrées sur les autoradiogrammes obtenus au cours de cette expérimentation proviennent bien des cellules tubulaires elles-mêmes, et non de l'urine contenue dans la lumière du tubule, car le trajet des particules bêta émises par le tritium n'est que de quelques microns, ce qui permet une localisation histologique précise. Ces résultats concordent avec ceux qu'a fournis à HESS (1959) l'étude des modifications de la forme et de la structure des mitochondries des cellules tubulaires rénales sous l'influence de l'hydrochlorothiazide. Cet auteur observe un gonflement des mitochondries du tube proximal, d'autant plus important que l'on s'approche de l'abouchement à l'anse de HENLE ; cette altération se retrouve tout

au long du tube contourné distal, où son intensité est uniformément répartie. Un tel aspect est intermédiaire entre celui dû aux diurétiques mercuriels et celui provoqué par l'acétazolamide. Nous verrons dans un prochain paragraphe quels arguments peuvent être tirés de ces observations touchant le mécanisme d'action des diurétiques à noyau benzothiadiazinique.

L'hydrochlorothiazide se retrouve en faible quantité dans les muscles, le cœur, le cerveau, le tissu adipeux. Nous n'avons pas de renseignements directs sur sa répartition dans d'autres organes, nous ne pouvons disposer à ce sujet que des travaux de BEYER sur le chlorothiazide ; ce dernier produit ne passe pratiquement pas dans le liquide céphalo-rachidien, ni dans l'humeur aqueuse. Sa distribution entre le plasma et les hématies pourrait expliquer, jusqu'à un certain point, les différences d'action entre l'acétazolamide et les nouveaux diurétiques à noyau benzothiadiazine. Le chlorothiazide pénètre lentement dans les globules rouges, où sa concentration ne devient égale à celle du plasma qu'après plusieurs heures. L'acétazolamide, au contraire (MAREN, 1960), s'accumule dans les hématies, où il est intensément fixé par les protéines du stroma, et sa concentration y reste élevée pendant au moins trois jours après absorption d'une dose unique, alors que le taux plasmatique est depuis longtemps inférieur à la sensibilité des méthodes de dosage.

L'hydrochlorothiazide, nous l'avons dit, n'est pratiquement pas métabolisé par l'organisme. Ce fait a été mis en évidence au cours de l'étude de la répartition du diurétique tritié dans l'organisme par SHEPPARD et ses collaborateurs : le matériel radioactif recueilli dans les extraits tissulaires possède exactement la même mobilité chromatographique que de l'hydrochlorothiazide témoin. La même observation a été faite par BEYER pour le chlorothiazide : le produit recristallisé à partir des urines, tant chez le chien que chez l'homme, est identique, par ses propriétés chimiques aussi bien que par son pouvoir inhibiteur de l'anhydrase carbonique, au chlorothiazide pur. De plus, il doit être soumis à hydrolyse avant de pouvoir être dosé par diazotation, ce qui indique que l'anneau hétérocyclique n'a pas été clivé au cours du transit dans l'organisme. De même, la conservation du pouvoir inhibiteur témoigne de l'intégrité de la fonction sulfamide en position 7.

L'élimination de l'hydrochlorothiazide se fait par deux voies distinctes. Nous venons de voir le rôle joué par le foie et le tube digestif, qui peuvent excréter 30 % d'une dose administrée par

voie intraveineuse. Il nous reste à envisager l'élimination rénale du produit. Après administration intraveineuses, le diurétique se retrouve très rapidement dans les urines (quinze minutes). Après prise orale, l'excrétion urinaire débute dans l'heure qui suit l'absorption, se poursuit à un taux sensiblement constant pendant trois heures, puis décroît lentement. En cinq heures, 40 % de la dose administrée sont éliminés. Après une prise orale unique, le produit se retrouve pendant plusieurs jours dans les urines, où il est excrété à un taux bas, mais constant (GAUNT, 1959). Cette particularité explique sans doute l'action diurétique prolongée du médicament.

BAER, RUSSO et BEYER (1959) ont précisé le mécanisme rénal d'épuration de l'hydrochlorothiazide. Sa clearance est égale à environ quatre fois le taux de filtration glomérulaire, ce qui indique une sécrétion tubulaire. Cette clearance est ramenée à une valeur inférieure à la filtration glomérulaire par l'administration de Probenécide (Bénémidé, N. D.). L'hydrochlorothiazide serait donc sécrété au niveau du tube proximal par le même système de transport tubulaire que l'acide para-amino-hippurique, le diodrast, la phénol-sulfonéphaléine, la pénicilline et d'autres acides organiques faibles. Il existe un plafond d'excrétion tubulaire qui est atteint, chez le chien, pour une dose de 1 mg par kg de poids. Lorsque le produit est administré à dose faible, la quantité retrouvée dans les urines est proportionnellement plus importante que pour les fortes doses.

Les études précédentes ont été menées chez le chien ; il n'est, en effet, pas possible de déterminer la clearance du produit chez l'homme en raison du très faible taux plasmatique du médicament aux doses thérapeutiques (ce taux est inférieur à la limite de sensibilité de la méthode de dosage par diazotation et il ne paraît pas raisonnable d'administrer à l'homme de l'hydrochlorothiazide marqué au tritium en raison de son accumulation préférentielle dans certains parenchymes). MOYER et collaborateurs (1959) ont constaté que le médicament se retrouve dans l'urine dans l'heure qui suit son absorption, que son taux maximum d'élimination est atteint en trois heures, et que moins de 25 % de la dose sont éliminés en cinq heures. Il faut cependant noter que l'action diurétique du médicament n'est pas liée à son excrétion rénale : l'administration de Probenécide, qui bloque la sécrétion tubulaire de l'hydrochlorothiazide, ne modifie pas l'intensité de la diurèse, et il n'y a pas de corrélation entre la concentration du diurétique dans l'urine, ou son débit urinaire, et les quantités d'eau ou d'électrolytes éliminées.

c) Action pharmacologique générale.

— *Système cardio-vasculaire.* - Injecté au chien par voie intraveineuse, l'hydrochlorothiazide ne modifie pas sensiblement le rythme cardiaque, ni la pression artérielle, jusqu'à la dose de 9 mg par kg de poids corporel. Le cœur de chat isolé ne réagit pas à l'introduction d'hydrochlorothiazide dans le liquide qui le perfuse pour des concentrations inférieures à 100 microgrammes par ml. A cette dose, on enregistre une légère diminution de l'amplitude des contractions. Chez le chien anesthésié, l'élévation de la tension artérielle en réponse à une injection de noradrénaline et à l'acétylcholine ne sont pas modifiées. La réponse dépressive à l'injection d'histamine est potentialisée chez la moitié des animaux traités par 9 mg d'hydrochlorothiazide par kg de poids. On enregistre également une potentialisation de l'effet hypotenseur de l'hydralazine, deux à trois heures après administration du diurétique.

La réponse d'une préparation de cœur de chat isolé à l'adrénaline et à la noradrénaline n'est pas modifiée par la présence d'hydrochlorothiazide dans le liquide de perfusion.

- *Effet anticholinergique, antihistaminique, spasmolytique.*
- Le médicament ne modifie pas la réponse d'une anse iléale isolée de cobaye à l'acétylcholine ou à l'adrénaline. Chez le chien, il ne modifie pas par lui-même le tonus des muscles lisses intestinaux, mais renforce leur réponse à une injection d'histamine et diminue les contractions produites par la méthylacétylcholine.

L'hydrochlorothiazide est donc pratiquement dépourvu d'activité antihistaminique, anticholinergique ou spasmolytique aux doses thérapeutiques.

d) Actions sur les fonctions où intervient l'anhydrase carbonique.

— *Respiration.* - Aucune action sur le rythme et l'amplitude des mouvements respiratoires ne s'observe chez un chien recevant la dose orale très élevée de 1 g par kg de poids. De même, au cours de la recherche de la DL_{50} chez le rat, les signes respiratoires notés, dyspnée, anoxie, doivent être attribués à la toxicité du solvant organique utilisé pour dissoudre le médicament, car les animaux témoins ne recevant que le solvant seul, à volume équivalent, présentent exactement les mêmes symptômes (documents internes CIBA). On peut donc penser — sous réserve de

vérification directe ultérieure : que le transport sanguin des gaz respiratoires n'est pas altéré au cours de ces expériences et que les échanges pulmonaires se font normalement. Ceci n'est pas pour nous étonner, puisque nous avons vu que l'hydrochlorothiazide était un inhibiteur relativement faible de l'anhydrase carbonique et que sa concentration dans les hématies était égale à sa concentration dans le plasma, donc très basse. Or, la teneur élevée des hématies en anhydrase carbonique fait que leur rôle dans le transport sanguin du CO_2 se déroule d'une façon sensiblement normale pour un taux d'inhibition enzymatique atteignant 99,7 pour 100, les trois millièmes restant actifs suffisant à assurer la catalyse de l'hydratation du CO_2 à une vitesse telle que les échanges respiratoires tissulaires et pulmonaires peuvent s'effectuer sans difficulté.

On peut conclure de ces faits que l'hydrochlorothiazide pourra être utilisé en toute sécurité chez les insuffisants respiratoires, chez qui, à la différence de l'acétazolamide, il ne risquera pas de créer une gêne supplémentaire à l'élimination du CO_2 .

— *Sécrétion gastrique.* - L'hydrochlorothiazide seul ne modifie pas la sécrétion gastrique. Par contre, il perturbe la réponse de la muqueuse gastrique à l'injection d'histamine de deux façons différentes : très précocement, il peut, chez la moitié des animaux testés (chiens), augmenter le volume et le débit d'acide du suc gastrique recueilli après histamine. Cette action immédiate est à rapprocher de la stimulation légère de la motilité intestinale due à l'histamine que l'on observe sous l'effet du diurétique. Tardivement, par contre, on enregistre une action inverse : une dose orale unique d'hydrochlorothiazide suffit à déprimer pendant plusieurs jours la réponse sécrétoire de l'estomac à l'injection d'histamine, en ce qui concerne tant le volume du suc gastrique que sa concentration en acide (BARRETT et col.). Cette particularité rapproche donc l'hydrochlorothiazide des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique du type acétazolamide, mais il n'est pas actuellement possible d'affirmer qu'il s'agit bien, dans ce cas précis, d'une conséquence de l'inhibition enzymatique.

— *Autres sécrétions digestives* - Aucune étude systématique des effets de l'hydrochlorothiazide sur les sécrétions salivaire et pancréatique n'a, jusqu'à présent, été entreprise. On ne dispose, sur ce point, que des observations cliniques de JOHNSTON (1959) qui fut frappé par la survenue, à quatre reprises, de crises de pancréatite aiguë chez des malades âgées, hypertendues, athéro-

mateuses, soumises à un traitement au long cours par le chlorothiazide. Dans ce cas, la crise fut accompagnée d'un diabète transitoire. Mais doit-on rapporter ces incidents à une modification de la sécrétion pancréatique ? Rien n'est moins sûr, car la conséquence théorique d'une inhibition de l'anhydrase carbonique est, nous l'avons vu, une réduction de l'alcalinité du suc pancréatique, et d'autre part, l'utilisation continue de diurétiques dérivés de la benzothiadiazine est fréquemment responsable d'une importante hypokaliémie susceptible d'entraîner une hypotonie des formations musculaires lisses du tube digestif, donc un séjour plus prolongé des sucs digestifs dans les canaux glandulaires. Enfin, les troubles vasculaires importants dont les malades étaient atteints peuvent avoir une part de responsabilité dans l'apparition de ces complications pancréatiques.

— *Sécrétion du liquide céphalo-rachidien et de l'humeur aqueuse.* - Les modifications de ces sécrétions sous l'influence de l'hydrochlorothiazide n'ont pas été systématiquement recherchées chez l'animal d'expérience. Quelques observations cliniques témoignent cependant du peu d'influence exercé par le médicament dans ce domaine. En ce qui concerne le liquide céphalo-rachidien, une baisse de la pression intra-rachidienne a été rapportée au cours d'états inflammatoires méningés chez l'enfant. Cette baisse peut être la conséquence de la déplétion générale des liquides extra-cellulaires produite par le médicament, et non de l'action directe sur les lieux de sécrétion. On sait d'ailleurs que le chlorothiazide ne pénètre pas dans le liquide céphalo-rachidien (BEYER, 1958). Quant à l'action sur la sécrétion de l'humeur aqueuse, elle paraît nulle si l'on en juge d'après les résultats obtenus chez les glaucomateux. Nous avons même eu l'occasion d'observer la survenue d'une poussée glaucomateuse chez une de nos malades (observation TH...) hypertendue recevant un traitement continu à la dose quotidienne de 50 mg d'Hydrochlorothiazide depuis onze jours. Cette crise fut parfaitement jugulée par la substitution de l'acétazolamide au dérivé benzothiadiazinique. Une telle observation nous semble parfaitement démonstrative, et recoupe les faits déjà connus concernant l'inefficacité du chlorothiazide au cours des états glaucomateux.

— *Autres actions.* - Le pouvoir anticonvulsivant est pratiquement nul chez l'animal. On sait d'ailleurs (GAUNT, 1959) que l'hydrochlorothiazide n'est pas fixé par le tissu cérébral, où il ne pénètre pas. L'action sur la sécrétion sudorale n'a pas été testée.

Il résulte de cette étude des propriétés pharmacologiques générales de l'hydrochlorothiazide que ce produit, bien qu'appartenant au groupe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, ne possède que bien peu des activités caractéristiques du représentant le plus puissant de ces substances, l'acétazolamide. Il semble que cette différence soit due à l'action inhibitrice relativement modeste du produit, et surtout à sa répartition entièrement différente dans l'organisme, à sa faible pénétration dans la plupart des tissus en dehors du foie et du rein, et peut-être à un mode d'action particulier, se superposant à l'inhibition de l'anhydrase. Cette originalité se manifeste avec plus d'éclat encore dans l'action de l'hydrochlorothiazide sur l'élimination rénale, que nous allons maintenant envisager.

e) Action sur l'élimination rénale.

Nous décrirons cette action chez l'animal, où l'expérimentation a permis d'en préciser les modalités au cours de différents états physiopathologiques et sous des influences humorales et hormonales variées, puis chez l'homme, où l'étude des rapports entre la dose administrée et l'effet diurétique chez le sujet normal assure les bases d'une posologie optimale et met clairement en évidence la supériorité remarquable de l'hydrochlorothiazide par rapport aux diurétiques jusqu'alors utilisés.

1) ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CHEZ L'ANIMAL.

— *Élimination aqueuse.* - Chez le chien, la dose minima, augmentant la diurèse est de 0,02 mg par kg de poids. L'effet diurétique croît régulièrement lorsque la dose augmente, jusqu'à un plafond.

Dans le temps, on observe que la diurèse maximale est atteinte environ cent cinquante minutes après l'absorption du produit. La durée d'action qui est de quatre heures pour une dose de 0,08 mg par kg dépasse six heures pour une dose de 1,25 mg par kg (BARRETT et collaborateurs, 1959). Comparativement au chlorothiazide, il se montre 6,3 fois plus puissant, c'est-à-dire qu'une dose donnée d'hydrochlorothiazide produit la même augmentation de diurèse aqueuse par rapport aux valeurs de contrôle qu'une dose 6,3 fois plus élevée de chlorothiazide, chez le chien.

— *Elimination sodée.* - L'excrétion du sodium augmente plus précocement que celle de l'eau et atteint sa valeur maxima quatre-vingt-dix minutes après administration orale. La natriurèse précède donc la diurèse. L'effet natriurétique maximum est atteint pour une dose de 1,25 mg par kg de poids, et persiste bien au-delà de six heures. Le pouvoir natriurétique de l'hydrochlorothiazide est, chez le chien, cinq fois celui du chlorothiazide. lorsque l'on compare les quantités de sodium éliminées en six heures. En fait, ce pouvoir est plus élevé, puisque l'effet du médicament se poursuit au-delà des six heures de recueil des urines.

— *Elimination potassique.* - Selon BARRETT et ses collaborateurs, l'excrétion du potassium est augmentée, après administration orale d'hydrochlorothiazide, sensiblement dans les mêmes proportions qu'après une dose cinq fois plus grande de chlorothiazide : les pouvoirs natriurétiques et kaliurétiques des deux produits seraient donc parallèles. BAER, RUSSO et BEYER observent, par contre, dans des conditions expérimentales différentes (administration intraveineuse chez des chiens soumis à une diurèse aqueuse entretenue par gavage et perfusion de soluté isotonique) que l'excrétion de potassium est moindre, même aux plus hautes doses données, pour l'hydrochlorothiazide que pour le chlorothiazide. Dans une seconde série d'expériences, cependant, les résultats sur la kaliurèse furent équivalents pour les deux produits. Quoiqu'il en soit, la perte de potassium subie par l'organisme dans ces conditions est considérablement moins élevée qu'après utilisation d'acétazolamide, ce qui constitue un appréciable progrès sur le plan thérapeutique.

Elimination chlorée. - Autre propriété fort précieuse, l'hydrochlorothiazide se montre capable d'agir sur l'excrétion des ions chlore, qui est renforcée sensiblement dans les mêmes proportions que celle des ions sodium, même aux doses les plus faibles. Il est, de ce point de vue, nettement plus puissant que le chlorothiazide (puissance relative 9,4 selon BARRETT), il respectera donc mieux l'équilibre ionique de l'organisme en faisant excréter des quantités équivalentes de chlore et de sodium alors que son homologue augmente surtout la natriurèse, beaucoup moins la chlorurèse et se rapproche plus des inhibiteurs purs de l'anhydrase carbonique.

— *Elimination bicarbonatée. pH urinaire.* - L'équilibre entre l'élimination des anions et des cations sous hydrochlorothiazide

se traduit par la stabilité du pH urinaire : c'est à peine si on observe une élévation modérée, qui n'a rien de comparable avec celle qu'engendre l'administration d'acétazolamide. Cette perturbation est même moins intense que celle due au chlorothiazide. C'est que l'hydrochlorothiazide ne modifie pratiquement pas l'élimination des bicarbonates (BAER et collaborateurs) : dans le cas du chlorothiazide, en effet, une partie de l'augmentation, de l'excrétion des cations est compensée par l'excrétion de bicarbonates en plus des ions chlore. La simple saturation de l'anneau, hétérocyclique, non seulement suffit à renforcer considérablement la puissance diurétique, mais modifie la nature de cette action, en l'éloignant un peu plus de celle exercée par les premiers sulfamides diurétiques connus.

- *Influence de l'hydrochlorothiazide sur la rétention hydrosaline due aux minéralocorticoïdes.* - RENZI, CHART et GAUNT ont montré que, chez le rat, l'hydrochlorothiazide était capable de s'opposer à la rétention d'eau et de sels minéraux induite par l'administration de cortexone (désoxycorticostérone). Le même antagonisme est observé après injection d'aldostérone. Inversement, l'action natriurétique de la prednisolone chez le rat est renforcée considérablement alors que la kaliurèse due à cette hormone est peu modifiée. L'hydrochlorothiazide ne peut cependant être considéré comme un antagoniste spécifique des minéralocorticoïdes : s'il s'oppose bien à la rétention sodée dont ils sont responsables, il potentialise, par contre, leur action kaliurétique. De plus, le diurétique est bien incapable de provoquer le moindre signe d'insuffisance surrénale.

— *Hydrochlorothiazide et hormone antidiurétique hypophysaire (ADH).* - Lors de l'injection simultanée d'hydrochlorothiazide et d'ADH, on observe très rapidement un effondrement de la diurèse, sous l'effet de l'hormone hypophysaire. Puis l'élimination de l'urine reprend au moment où le diurétique manifeste son maximum d'activité (180 minutes). BEYER (1958) a constaté, au cours d'expériences semblables menées avec le chlorothiazide, que, lorsque la dose de diurétique est insuffisante, on peut assister uniquement à une chasse d'électrolytes urinaires, sans augmentation du volume d'eau éliminé. Ce fait indique bien que l'action diurétique de ces médicaments est secondaire à la chasse électrolytique qu'ils induisent, et qu'ils sont sans action directe sur le mécanisme de concentration de l'urine.

Nous verrons, en étudiant le mécanisme d'action de l'hydrochlorothiazide, que l'absence d'influence directe sur l'élimination

de l'eau est confirmée par le fait que la diurèse supplémentaire provoquée par le diurétique est proportionnelle à l'augmentation de l'élimination des corps dissous totaux, en sorte que la clearance de l'eau libre n'est pas modifiée.

— *Hydrochlorothiazide et acidose, ou alcalose*, - BAER et ses collaborateurs (1959) ont constaté que, chez des chiens rendus acidotiques par l'administration de chlorure d'ammonium à hautes doses durant plusieurs jours, l'hydrochlorothiazide conservait une remarquable activité diurétique, et que l'excrétion supplémentaire de sodium était plus que couverte par une abondante excrétion de chlore sans élévation appréciable des bicarbonates, en sorte que l'urine restait acide. Inversement, chez des chiens que de fortes doses de bicarbonates ont rendu alcalotiques, la quantité de bicarbonates excrétée sous l'influence de l'hydrochlorothiazide s'élève notablement et les ions chlore ne couvrent que les 2/3 de l'excrétion des cations. Ces faits sont extrêmement intéressants, lorsqu'on connaît l'inefficacité de l'acétazolamide chez les sujets en acidose, et l'absence d'action des diurétiques mercuriels au cours de l'alcalose : l'hydrochlorothiazide jouit, comme le chlorothiazide, d'ailleurs, d'un très large domaine d'action, que ne présentait aucun des diurétiques connus jusqu'alors. De plus, il paraît doué d'une action homéostatique faisant éliminer un excès d'ions chlore en acidose, une majorité d'ions bicarbonates en alcalose, tendant ainsi à rétablir l'équilibre acido-basique de l'organisme.

Ces essais préliminaires chez l'animal permettent de considérer l'hydrochlorothiazide comme un agent diurétique extrêmement puissant, provoquant une élimination équilibrée de chlore et de sodium, actif tant en acidose qu'en alcalose et respectant l'équilibre acidobasique du milieu intérieur. Une des conséquences de ces dernières caractéristiques est la persistance de l'action diurétique sous administration continue du médicament : la résistance spontanée qui apparaît après un jour ou deux de traitement par l'acétazolamide, sous l'influence des perturbations humorales dues à l'intense déperdition bicarbonatée entraînée par ce médicament, n'a aucune raison de survenir dans le cas des benzothiadiazines diurétiques, qui n'acidifient pas l'organisme et qui, quand bien même elles le feraient, conserveraient toute leur puissance salurétique. Dans ces conditions, leur action se poursuit jusqu'à épuisement des stocks excédentaires d'électrolytes corporels. Cette nouvelle propriété permet l'instauration de traitements au long cours dans des conditions extrêmement

favorables (administration par voie orale, absence de toxicité, maniabilité), et trouvera de larges applications en thérapeutique humaine.

2) EFFETS DIURÉTIQUES CHEZ L'HOMME.

— *Puissance diurétique comparée. Posologie.* - Une étude systématique, menée par BARTORELLI chez des sujets normaux, confirme l'efficacité remarquable de l'hydrochlorothiazide. Cinq adultes normaux recevant un apport alimentaire calorique et hydro-électrolytique constant furent soumis à des doses croissantes de diurétique, chlorothiazide et hydrochlorothiazide, et les résultats sur l'élimination d'eau, de sodium, de potassium et de chlore furent comparés. On constate que pour l'un et l'autre médicament, la quantité d'urine ou d'électrolytes éliminés en sus des valeurs de contrôle croît proportionnellement au logarithme de la dose ingérée, ce qui permet d'obtenir une courbe dose-réponse rectiligne en coordonnées semi-logarithmiques. Les courbes de l'un et l'autre diurétique sont parallèles, une comparaison exacte des pouvoirs diurétiques est donc possible.

L'excrétion aqueuse supplémentaire moyenne va de 400 ml pour une dose de 6 mg d'hydrochlorothiazide à 1600 ml pour 200 mg. L'action diurétique débute deux heures après l'ingestion du produit pour atteindre son maximum vers la quatrième heure et décroître assez rapidement jusqu'à la huitième heure, puis plus lentement, tout en restant sensible jusqu'au lendemain. Cette action est nettement plus prolongée et plus puissante que celle du chlorothiazide, qui ne dure pas au-delà de douze heures et ne parvient à faire excréter, à dose maxima efficace, que 760 ml d'urine supplémentaire. Le rapport d'activité des deux médicaments, déterminé par la comparaison de leurs courbes dose-réponse, est de 50 : 20 mg d'hydrochlorothiazide suffisent à produire le même effet diurétique que un gramme de chlorothiazide. D'autres auteurs (HEJTMANCIK et collaborateurs, 1959, PRATT, 1959, JANUSZEWICZ et collaborateurs, 1959, RICHTERICH, 1958), au cours d'essais analogues menés non plus chez des sujets sains, mais chez des malades, insuffisants cardiaques œdémateux le plus souvent, observent un rapport d'activité nettement moins élevé, se situant généralement entre 15 et 20. Notre expérience personnelle du chlorothiazide est trop limitée pour nous permettre une comparaison de cet ordre, mais nous pouvons observer que la posologie usuelle de ce médicament est de 1,50 à 2,0

grammes par jour, alors que, ainsi que nous le verrons, les doses utiles d'hydrochlorothiazide varient de 50 à 100 milligrammes par jour, elles sont donc environ vingt fois plus faibles.

La natriurèse augmente considérablement sous l'action de l'hydrochlorothiazide, de 236 mEq supplémentaires par vingt-heures pour une dose orale unique de 200 mg selon BARTORELLI, alors que dans les mêmes conditions, l'effet d'une dose maxima efficace de chlorothiazide n'est que de 118 mEq. Le rapport d'activité natriurétique entre les deux médicaments est de 40, selon BARTORELLI et collaborateurs. Par contre, JANUSZEWICZ, au cours d'investigations effectuées chez des sujets sains, estime que, par voie intraveineuse, 50 mg d'hydrochlorothiazide ont sensiblement la même activité que 500 mg de chlorothiazide, le rapport d'activité ne serait plus que de 10. RICHTERICH (1958), mesurant ce même rapport chez des insuffisants cardiaques hospitalisés, le situe entre 16 et 20.

Le début de l'élimination sodée est très précoce, atteignant son maximum dès la deuxième heure ; elle se poursuit, tout en décroissant lentement, jusqu'à la vingtième heure. Comme au cours de l'expérimentation animale, la natriurèse, chez l'homme, précède la diurèse.

La quantité de sodium éliminée sous l'influence de doses maxima efficaces de l'un et l'autre produit témoigne, nous l'avons vu, de la supériorité très nette de l'hydrochlorothiazide sur son prédécesseur. FORD et NICKELL (1960) viennent récemment de comparer la puissance natriurétique des principaux diurétiques connus. L'hydrochlorothiazide se classe au tout premier rang, devant l'acétazolamide (puissance diurétique par rapport au Meralluride pris comme étalon : 0,25), le Fluméthiazide (qui ne diffère du chlorothiazide que par la substitution d'un radical trifluorométhyl à l'atome de chlore en position 6 ; puissance : 0,5), le chlorothiazide (0,7), le méréalluride (étalon = 1), l'hydronuméthiazide (homologue du fluméthiazide, dont il ne diffère que par la saturation de l'anneau hétérocyclique, puissance 1,3). Dans cette série, la puissance de l'hydrochlorothiazide est de 1,4 et n'est surpassée que par un dérivé sulfamidé diurétique tout récemment synthétisé, le 3-benzyl-3,4-dihydro-6-trifluorométhyl-2 H-1, 2, 4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1, 1-dioxyde (Be 724 A) auquel est assigné une puissance de 1,8.

L'augmentation de l'élimination potassique en réponse à l'administration d'hydrochlorothiazide n'est pas négligeable :

une dose de 200 mg de ce produit entraîne une perte de 55 mEq par vingt-quatre heures, supérieure à celle provoquée par une dose maxima efficace de chlorothiazide (32 mEq). Le rapport de l'activité kaliurétique, calculé par BARTORELLI d'après les courbes dose-réponse, n'est cependant que de 30. Selon ce même auteur, la progression de l'excrétion potassique en fonction de la dose d'hydrochlorothiazide serait plus lente que celle de l'élimination sodée. En conséquence, plus la dose administrée serait élevée et plus favorable serait le rapport Na/K urinaire. Une telle opinion ne peut cependant être admise sans réserves. JANUSZEWICZ et collaborateurs constatent qu'après administration intraveineuse, le débit urinaire de potassium provoqué par 50 mg d'hydrochlorothiazide est un peu moins élevé qu'après 500 mg de chlorothiazide, mais la différence est peu significative. HAVARD et FENTON (1959), chez des sujets œdémateux, ne peuvent confirmer que l'excrétion de potassium est moindre avec l'hydrochlorothiazide. ZATUCHNI et collaborateurs (1959) observent que, chez leurs malades, la déplétion potassique peut être plus élevée après administration de petites doses de médicament (elle est multipliée par 5 pour une dose quotidienne de 25 mg), qu'après de fortes doses (elle n'est multipliée que par 1,5 après une dose de 200 mg), rejoignant ainsi partiellement la position de BARTORELLI. La plupart des auteurs (PRATT, 1959) estiment qu'il n'y a pas de différence significative entre les activités kaliurétiques du chlorothiazide et de l'hydrochlorothiazide. Nous avons eu nous-mêmes l'occasion de constater, à plusieurs reprises, la survenue de déperditions potassiques considérables chez certains malades, en dehors des cas où l'on pouvait soupçonner un hyperaldostéronisme secondaire (observation DEM... : 104 mEq/24 h. ; observation NIC... : 114 mEq/24 h. ; observation PAR... : 143 mEq/24 h.). Cette kaliurèse exagérée se produit entre les deuxième et cinquième jours de traitement, chez des malades recevant 200 mg d'hydrochlorothiazide par jour, soit la dose maxima efficace. Sur vingt malades traités aux mêmes doses, nous avons quatorze fois observé une chute parfois impressionnante de la kaliémie, traduisant l'épuisement des réserves extracellulaires de potassium. Si notre expérience insuffisante du chlorothiazide ne nous permet pas de comparer les deux médicaments de ce point de vue, nous pouvons cependant affirmer que l'action kaliurétique de l'hydrochlorothiazide n'est en aucune façon négligeable. Il semble d'ailleurs qu'un tel renforcement de la déperdition potassique soit la contrepartie de tout traitement diurétique puissant, car il peut

s'observer sous l'influence d'autres substances que les sulfamides : les diurétiques organomercuriels en sont un exemple.

Particularité la plus remarquable des bilans électrolytiques urinaires enregistrés sous l'action de l'hydrochlorothiazide, l'élévation de l'excrétion chlorée notée chez l'animal se manifeste chez l'homme avec la même intensité. Une dose maxima efficace de médicament augmente de 285 mEq par 24 h. la chlorurèse de base au cours des essais de BARTORELLI (132 mEq seulement pour le chlorothiazide dans les mêmes conditions). Rappelons que l'élimination sodée n'était augmentée que de 236 mEq : l'action de l'hydrochlorothiazide sur le chlore est donc supérieure à celle exercée sur l'élimination du sodium. L'activité chlorurétique comparée à celle du chlorothiazide est cinquante fois plus élevée. Ce rapport d'activité paraît un peu élevé, et la plupart des auteurs déjà cités le situent entre 15 et 20.

L'excrétion des bicarbonates n'est que peu modifiée chez l'homme normal ; elle ne serait que doublée par rapport au chlorothiazide. Corollaire de ce fait, les variations du pH urinaire sont de faible amplitude. Tout au plus note-t-on une tendance à l'alcalinisation un peu moins marquée qu'avec le chlorothiazide (PRATT, 1959).

L'influence de l'hydrochlorothiazide sur l'excrétion uréique n'a pas été étudiée chez l'homme normal. On ne dispose, sur ce point, que des résultats observés chez des malades en cours de traitement. Nous avons relevé les chiffres de l'excrétion uréique urinaire chez quinze sujets œdémateux soumis à une cure de quatre jours à la dose quotidienne de 200 mg d'hydrochlorothiazide. La valeur moyenne de l'urée urinaire des vingt-quatre heures est absolument identique avant traitement (8,55 g/24 h.), au second jour du traitement, et au cinquième jour immédiatement après l'arrêt de la thérapeutique. Chez un second groupe de huit malades, hypertendus, sans insuffisance cardiaque, ni œdèmes, recevant un traitement continu associant 50 mg d'hydrochlorothiazide et 0,3 mg de reserpine, l'excrétion uréique urinaire observée au huitième jour du traitement est inchangée par rapport aux valeurs notées avant traitement (14,1 g/24 h.). Nous sommes donc en droit de penser que l'hydrochlorothiazide n'exerce aucune action, ni favorable, ni défavorable, sur l'élimination uréique. Ce fait sera confirmé par l'absence de variation significative du taux de l'urée sanguine, qui sera envisagée en même temps que les autres constantes humorales dans un prochain paragraphe.

TABLEAU I

Elimination uréïque urinaire des vingt-quatre heures

Observations	Avant	2 ^e jour	5 ^e jour
Vax.	8,2	9,8	7,7
Auf.	5,7	7,3	8,0
Bon.	16,2	14,0	12,0
Tar. 2	8,6	6,9	7,2
Dem.	2,4	5,0	9,6
Gart.	2,5	2,0	3,7
Hac. 2	6,6	7,1	7,8
Hac.	4,6	9,5	5,9
Mar.	9,8	10,1	10,0
Nic.	4,4	5,2	6,3
Odi.	19,0	18,7	16,8
Par. 1	19,0	21,0	20,8
Roy.	14,4	15,2	6,1
<i>Moyenne</i>	8,55	8,55	8,55

- Résultats donnés en grammes d'urée éliminés par vingt-quatre heures.
- Sujets recevant 200 mg d'hydrochlorothiazide par jour en deux prises durant quatre jours.
- Avant : valeurs de contrôle avant traitement.
- Deuxième jour : urines recueillies pendant le second jour du traitement.
- Cinquième jour : urines recueillies le lendemain du dernier jour de traitement.

L'attention a été attirée sur les modifications de l'élimination de l'acide urique et des urates provoquées par les diurétiques dérivés de la benzothiadiazine à la suite de l'observation de crises de goutte apparemment déclenchées par le traitement, puis de l'élévation relativement fréquente de l'uricémie révélée par l'étude systématique entreprise à la suite des premières constatations cliniques (LARAGH et collaborateurs, 1958 ; OREN, 1958 ; LINON, et collaborateurs, 1958 ; WARSHAW, 1960). Les résultats enregistrés par JANUSZEWICZ et ses collaborateurs (1959) sont, à première vue, paradoxaux : l'injection intraveineuse de 500 mg de chlorothiazide provoque, chez le sujet normal, une réponse uricosurique transitoire toujours significative. Pourtant, en administration prolongée, le même diurétique diminue l'excrétion des urates sans amoindrir

leur filtration glomérulaire (le volume du filtrat glomérulaire n'est pas modifié par le chlorothiazide, et le taux plasmatique de l'acide urique tend à s'élever). Il semble que ces résultats contradictoires soient à rapporter aux concentrations plasmatiques de chlorothiazide : à un taux bas, tel qu'on le rencontre lors de l'administration orale du produit, le chlorothiazide bloque la sécrétion tubulaire de l'acide urique, d'où la rétention de ce déchet. A un taux plasmatique élevé, tel celui noté après injection intraveineuse, le chlorothiazide bloquerait non seulement la sécrétion tubulaire, mais aussi la réabsorption des urates, et ce second effet, beaucoup plus important quantitativement, masquerait le premier. Rappelons que le même effet paradoxal est observé avec les agents uricosuriques, tels que le Probenécide (Bénémide n. d.), autre dérivé sulfamidé inhibiteur des mécanismes de transport tubulaires : l'effet uricosurique ne se manifeste que pour des doses relativement élevées, le produit se montre hyperuricémiant aux basses concentrations plasmatiques.

Il n'a pas été possible à JANUSZEWICZ de mettre en évidence un effet uricosurique après injection intraveineuse d'hydrochlorothiazide. HEALEY et collaborateurs ont, par contre, observé une attaque de goutte chez un sujet prédisposé (rhumatisant ayant déjà eu de telles crises). Une étude systématique leur a montré une diminution de la clearance de l'acide urique chez quatre malades hospitalisés, et une élévation de l'uricémie chez dix sujets sains recevant de l'hydrochlorothiazide. Nous détaillerons dans un prochain paragraphe les résultats que nous a fournis l'étude systématique de l'uricémie chez nos malades, mais nous pouvons, dès maintenant, indiquer que les réactions individuelles sont très variables et que l'évolution de l'uricémie moyenne de chaque groupe de malade au cours du traitement ne témoigne pas d'une rétention systématique de l'acide urique.

L'action de l'hydrochlorothiazide sur l'élimination rénale peut donc se résumer en une augmentation isoosmotique de la diurèse, le volume d'eau excrété en plus des valeurs de contrôle étant proportionnel à l'excédent de corps dissous non réabsorbés au cours du séjour de l'urine dans les tubes rénaux. Cette diminution de la réabsorption porte essentiellement sur les ions chlore et sodium, à un moindre degré sur les ions potassium, et n'affecte que très peu les bicarbonates. Nous allons maintenant envisager les conséquences de cette action rénale sur l'équilibre plasmatique.

f) Action sur le milieu intérieur.

— *Volume plasmatique et liquides extracellulaires.* - FRIEDMAN et ses collaborateurs (1960) ont montré chez le rat que la plupart de l'eau excrétée sous l'action de l'hydrochlorothiazide provenait des espaces extracellulaires : l'augmentation du volume urinaire correspond étroitement à la diminution de l'espace inuline chez ces animaux. Cette déplétion des liquides extracellulaires n'est pas due à une redistribution de l'eau entre les différents compartiments corporels, mais est réellement une conséquence de l'action rénale du diurétique, car on ne la retrouve pas chez les animaux nephrectomisés. L'horaire respectif des éliminations électrolytique et aqueuse plaide d'ailleurs en ce sens : le médicament produit une chasse d'électrolytes vers la 90^e minute qui suit son administration, et l'augmentation du volume des urines ne se manifeste que vers la 150^e minute, comme si elle résultait d'un réajustement de l'équilibre hydro-électrolytique après le départ des ions.

Chez l'homme, les modifications des liquides extracellulaires ont été étudiées essentiellement chez les hypertendus au cours des recherches destinées à élucider le mécanisme de l'action anti-hypertensive des diurétiques benzothiaziniques. Les résultats des différents auteurs ne sont pas concordants : WILSON et FREIS, TAPIA, DUSTAN estiment que la chute de la tension artérielle de ces malades peut être attribuée à une diminution quasi constante du volume plasmatique et des liquides interstitiels. WILKINS, par contre, estime que les modifications des liquides extracellulaires notées chez ses malades ne sont pas significatives. Nous avons également recherché sur un groupe de six hypertendus quelles étaient les variations du volume plasmatique et des liquides interstitiels provoquées par huit jours de traitement par l'association de 50 mg d'hydrochlorothiazide et de 0,3 mg de réserpine. Les résultats de cette étude seront détaillés lorsque sera examinée l'action anti-hypertensive du médicament, mais disons, dès maintenant, que nous n'avons pas observé de modification significative de la valeur moyenne du volume plasmatique (2,83 litres avant traitement, 2,69 litres après), tandis que le volume moyen des liquides interstitiels passe de 11,650 litres à 11,840 litres. Mais les variations individuelles ne sont pas toujours concordantes, et les facteurs susceptibles de modifier le volume des espaces extracellulaires chez de tels malades sont trop nombreux (variations de la pression artérielle en cours de traitement, teneur du régime alimentaire en sodium en particulier) pour que les modifications

TABLEAU II

Tests d'hémoconcentration

Observations	Hématocrite %		Protidémie g/l		Résistivité meg/l	
	avant	5 jours	avant	5 jours	avant	5 jours
Auf.	38	40	63	58	288	265
Bon.	65	47	96	87	240	274
Dar. 1	47	39	59	63	275	268
Dar. 2	43	51	59	61	333	350
Dem.	39	40	49	54	—	—
Doy.	42	43	76	83	313	284
Garb.	42	44	42	41	—	—
Guer. 1	34	32	71	71	278	278
Guer. 2	—	—	56	65	290	259
Hac.	—	—	83	85	296	277
Mar. 3	—	—	71	85	—	—
Mar.	49	61	—	—	—	—
Nic.	—	—	72	68	278	271
Odi.	46	55	83	83	296	288
Par. 1	61	59	59	62	278	290
Par. 2	56	63	—	—	298	274
Roy.	48	49	78	88	283	288
Vax.	38	38	69	62	314	300
Moyenne ...	47,2	48,4	67,8	70	290	282

— Traitement : 200 mg d'hydrochlorothiazide par jour durant quatre jours.

enregistrées puissent être attribuées avec certitude au seul effet du diurétique. De plus, on sait que les hypertendus présentent, du fait même de leur maladie, une augmentation des espaces extracellulaires (HERBEUVAL et collaborateurs, 1953). Nos résultats, valables pour cette catégorie de malades, ne peuvent donc pas être généralisés.

— *Tests d'hémoconcentration. Hématocrite. Résistivité plasmatique corrigée. Protidémie.* - La diminution du volume des liquides interstitiels est susceptible, lorsqu'elle porte sur le plasma, de produire une hémoconcentration modérée traduite par l'élévation de l'hématocrite. Ce fait, noté par DUSTAN (citée par FREIS et collaborateurs, 1958) après utilisation de chlorothiazide, peut s'observer également au cours du traitement par l'hydrochlorothiazide. Nous l'avons constaté chez la moitié de nos malades : déjà sensible au deuxième jour du traitement, l'augmentation de l'hématocrite s'accroît encore au cinquième jour dans ce groupe. L'autre moitié de nos malades se partage en deux groupes égaux, dans l'un l'hématocrite reste stable, dans l'autre cette valeur s'abaisse légèrement.

Autre signe confirmant l'hémoconcentration, l'élévation de la protidémie se manifeste dès le second jour du traitement et s'accroît légèrement le cinquième jour : le chiffre moyen observé chez dix-huit malades passe de 67,8 par litre de sérum avant traitement à 70,0 g au cinquième jour. Sur dix malades, la valeur moyenne au second jour du traitement est de 69,3 g par litre (chiffre moyen avant traitement pour ces dix malades : 67,5 g par litre).

La résistivité plasmatique corrigée, par contre, traduit la déplétion électrolytique subie par l'organisme : chez dix-huit malades, sa valeur moyenne passe de 290 milliéquivalents avant traitement à 282 mEq au cinquième jour du traitement. Pour neuf de ces malades, dont la résistivité plasmatique moyenne avant traitement était de 289 mEq, cette valeur n'est plus que de 282 mEq au second jour du traitement.

Ces différents examens indiquent donc que l'organisme a subi essentiellement une perte d'eau et d'électrolytes portant sur les liquides extracellulaires, et sont en bon accord avec les conclusions tirées de l'expérimentation animale.

— *Modifications de la composition du milieu intérieur.* - L'augmentation de l'élimination urinaire affecte inégalement les différents ions, son retentissement sur leur concentration dans les

espaces extracellulaires et sur les différentes fractions du capital électrolytique de l'organisme doit donc être étudié séparément pour chaque anion ou cation. Nous envisagerons également dans ce paragraphe les variations des taux sanguins d'urée et d'acide urique.

1) *Sodium*. — La natrémie n'est pratiquement pas modifiée chez l'animal soumis à un traitement de longue durée par des doses importantes d'hydrochlorothiazide : aucune diminution n'est notée chez les chiens recevant une dose de 60 mg par kg et par jour durant quatre semaines (documents internes CIBA). FRIEDMAN et collaborateurs (1960), au cours d'expériences de courte durée chez le rat, n'enregistrent pas d'abaissement significatif de la concentration plasmatique du sodium, en dépit d'une natriurèse importante. Quelques auteurs retrouvent cette constance de la natrémie en cours de traitement chez l'homme (PRATT, 1959 ; TRICOT, NOGRETTE et ALDERETE, 1960). La plupart, par contre, notent une diminution progressive du sodium plasmatique pendant les premiers jours d'administration du diurétique (HEJTMANCIK, 1959 ; ZATUCHNI, 1959 ; MOYER, 1959, etc...). Nous constatons également chez dix de nos malades soumis à un régime non désodé et recevant 200 mg d'hydrochlorothiazide par jour une

TABLEAU III

NATREMIE

exprimée en meq/litre de plasma

Observations	Avant meq/l	2 ^e jour meq/l	5 ^e jour meq/l
Auf.	141	133	138
Bon.	178	113	136
Dard. 2	136	129	136
Gart. 1	150	139	105
Guér. 2	144	143	134
Nic. 2	134	136	126
Od.	141	144	147
Par. 1	137	139	144
Roy.	139	139	142
Vax.	123	148	135
<i>Moyenne</i>	142,3	136,3	134,2

— Traitement : 200 mg d'hydrochlorothiazide par jour pendant quatre jours.

baisse modérée de la natrémie, qui passe de 142,3 mEq/l avant traitement à 136,3 mEq/l au second jour et à 134,3 en fin de traitement (cinquième jour).

L'excédent de sodium éliminé par les urines provient donc pour une part des espaces extracellulaires, non seulement comme conséquence de la diminution du volume de ces compartiments corporels, mais aussi par suite d'une baisse de concentration. FRIEDMAN et ses collaborateurs ont montré que, tout au moins chez le rat, les espaces extracellulaires n'étaient pas la seule source de sodium : la quantité de ce cation éliminée par les urines en sus de la natriurèse de base est supérieure à la perte résultant de la contraction du volume des espaces extracellulaires, une partie du sodium excrété doit donc provenir soit du milieu intracellulaire, soit des réserves osseuses.

Chez l'homme, quelques auteurs ont étudié les variations du stock sodique de l'organisme en mesurant l'espace de diffusion du sodium radioactif (par détermination du sodium échangeable) avant et après traitement par les diurétiques benzothiadiaziniques. WILKINS et ses collaborateurs (1958) ne constatent pas de différence significative après plusieurs semaines de traitement continu chez un groupe de douze hypertendus. WINER (1958) effectuant la même recherche chez vingt-huit hypertendus et vingt-quatre sujets sains, n'observe, après six à huit semaines de traitement par le chlorothiazide, aucune modification du sodium échangeable, ni du volume des liquides extracellulaires, tant chez les sujets sains que chez les hypertendus. Ces résultats paraissent aller à l'encontre de ceux obtenus chez l'animal. Il faut cependant noter qu'ils concernent les effets à long terme du diurétique et non son action immédiate : il est probable qu'après quelques semaines, l'organisme réagit à la déplétion électrolytique et parvient à compenser les perturbations créées par le chlorothiazide. DUSTAN (1960) constate, en effet, que le sodium échangeable total s'abaisse au début d'un traitement continu, puis tend, après quelques mois, à croître au-dessus du niveau de départ. Et il a été possible de mettre en évidence chez certains malades un accroissement de la sécrétion d'aldostérone à la suite d'une déplétion sodée prolongée : un tel mécanisme ne pourrait-il se déclencher en réponse à la diminution du volume et de la teneur en sodium des espaces extracellulaires chez les sujets soumis à un traitement prolongé par les nouveaux diurétiques sulfamidés ?

2) *Potassium*. — Au cours d'essais de toxicité chronique chez le chien, l'hydrochlorothiazide, à la dose de 60 mg par kg de

poids et par jour, entraîne une baisse de la kaliémie qui passe, en quatre semaines, de 4,1 mEq/l. (animaux témoins) à 3.7 mEq/l. (documents internes CIBA). Chez l'homme, cette chute de la concentration plasmatique du potassium est très fréquente. Pour quelques auteurs (FORD, 1959, RICHTERICH, 1959, ZATUCHNI, 1959), la baisse de la kaliémie serait moins importante et moins constante avec l'hydrochlorothiazide qu'avec le chlorothiazide. Ce n'est pas l'opinion du plus grand nombre qui, avec PRATT (1959), HEJTMANCIK (1959), SMIRK et ses collaborateurs (1960) estiment que, de ce point de vue, la différence entre les deux médicaments est peu sensible. Il est vrai que les conditions expérimentales varient d'un auteur à l'autre ; la posologie du médicament, en particulier, a une importance diversement appréciée, RICHTERICH, par exemple, estimant que la déperdition potassique est moindre aux faibles doses en raison d'une moindre inhibition de l'anhydrase carbonique rénale, ZATUCHNI préférant de son côté les fortes doses (200 mg par jour), qui élèveraient moins la kaliurie (multipliée par 1,5) que les doses faibles (multiplication par 5 pour une dose quotidienne de 25 mg). La nature des maladies composant les statistiques a également une grande importance : nous verrons que certaines affections, telles que les cirrhoses hépatiques, prédisposent ceux qui en souffrent à une déperdition exagérée de potassium sous l'influence des diurétiques. Le régime alimentaire joue également un rôle : un régime désodé favorisera d'autant plus la fuite urinaire du potassium qu'il est suivi depuis plus longtemps. L'ancienneté de l'affection, enfin, est susceptible de modifier la réaction de l'organisme au traitement : HAVARD et FENTON (1959) notent que, chez les malades dont les œdèmes sont récents, les urines éliminent surtout du chlore et du sodium, et relativement peu de potassium, sous l'influence de l'hydrochlorothiazide. Au contraire, chez les sujets présentant des œdèmes chroniques, ou soumis à une restriction sodée de longue durée, on observe déjà, avant le traitement, une rétention sodée accompagnée d'une élévation de la kaliurie ; sous traitement, cette situation ne se modifie guère : l'élimination potassique dépasse l'excrétion de sodium dans tous les cas, et s'élève parallèlement à la chlorurie. Il est bien évident que, chez de tels malades, les variations de la teneur en potassium des liquides extracellulaires seront le reflet de l'intensité de l'élimination potassique urinaire.

Nos propres observations confirment la fréquence de l'hypokaliémie en cours de traitement par l'hydrochlorothiazide. Pour

un premier groupe de dix malades, présentant des œdèmes de diverses origines et recevant 200 mg de diurétique par jour durant quatre jours, en régime non désodé, la kaliémie qui s'élevait au départ à 4,1 mEq/l. en moyenne passe à 3,66 mEq/l. en moyenne au second jour et à 3,47 mEq à la fin du traitement. Un second groupe de sept hypertendus fut traité par l'association de 50 mg d'hydrochlorothiazide et de 0,30 mg de réserpine par jour en administration continue. La kaliémie, de 4,03 mEq/l. en moyenne avant traitement, s'abaisse à 3,6 mEq/l. au second jour, puis à 3,1 mEq au cinquième jour. La posologie ne paraît donc pas avoir d'influence nette sur l'importance de l'hypokaliémie.

TABLEAU IV

KALIEMIE

exprimée en meq/litre de plasma

Groupe I : Hydrochlorothiazide, 200 mg/jour pendant quatre jours.			
Observations	Avant	2 ^e jour	5 ^e jour
Auf.	4,3	2,5	2,7
Bon.	4,7	4,3	3,6
Dar. 2	3,6	3,5	3,2
Gart. 1	3,4	3,1	2,7
Guer. 2	3,5	2,2	1,7
Nic. 2	3,3	3,0	3,3
Odi.	5,0	4,6	4,6
Par. 1	4,6	4,1	4,6
Roy.	4,7	4,6	4,2
Vax.	4,0	4,7	4,1
<i>Moyenne</i>	4,11	3,66	3,47
Groupe II : Hydrochlorothiazide, 50 mg par jour.			
Ber.	4,4	3,6	3,5
God.	4,1	3,0	2,6
Hup.	3,9	2,9	2,3
Jac.	4,5	—	3,7
Jea.	3,9	3,7	4,0
Lac.	4,2	—	4,6
Mac.	3,4	4,5	3,4
Mas.	3,7	3,2	—
Pie.	3,7	3,0	3,1
Rem.	4,8	4,4	2,7
<i>Moyenne</i>	4,03	3,6	3,1

Chez une de nos malades, cirrhotique ascitique décompensée (observation GUE...), une seconde cure d'hydrochlorothiazide (200 mg par jour durant quatre jours), bien qu'ayant fait considérablement régresser l'ascite et les œdèmes, entraîna une chute extrêmement brutale de la kaliémie, effondrée à 1,7 mEq/l. à la fin du traitement et se traduisant cliniquement par une asthénie intense, des troubles digestifs (diarrhée), et neurologiques (tremulation), reflétée par l'électrocardiogramme (repolarisation presque isoelectrique, de type métabolique). Tout rentra dans l'ordre après suspension du traitement et adjonction de suppléments de chlorure de potassium au régime. S'il est assez exceptionnel de rencontrer un tableau aussi complet de déperdition potassique, l'hypokaliémie latente ou fruste est relativement fréquente et l'on devra systématiquement en rechercher les signes cliniques et biologiques en cours de traitement.

Les variations du stock potassique corporel en cours de traitement ont été étudiées par WILSON (1958) et par WINER (1958) à l'aide de la détermination du potassium échangeable total, avant et après plusieurs semaines d'administration continue de chlorothiazide. De telles recherches n'ont pas encore été effectuées dans le cas de l'hydrochlorothiazide, mais il semble justifié d'extrapoler à ce nouveau dérivé les résultats obtenus avec son homologue désaturé, en raison de la similitude de leur action sur les électrolytes. Les modifications du potassium échangeable total notées par les deux groupes d'auteurs ne sont pas significatives. Une diminution des réserves potassiques corporelles ne s'observe que chez les sujets présentant une hypokaliémie. Or, les perturbations de l'équilibre hydroélectrolytique dues au traitement sont, le plus souvent, compensées au moment où est effectuée la seconde détermination de l'espace de diffusion du potassium radio-actif, tout comme dans le cas de l'espace radio-sodium, et pour les mêmes raisons. Si ces résultats ne nous apportent pas d'éclaircissement sur les effets d'un traitement de courte durée, ils permettent cependant, ainsi que nous le verrons, de mieux préciser la nature de l'action thérapeutique des diurétiques chez les hypertendus.

3) *Chlore*. — Une baisse de la chlorémie au cours des premiers jours d'un traitement par l'hydrochlorothiazide est observée par la quasi-totalité des auteurs (HEJTMANCIK, 1959, PRATT, 1959, RICHTERICH, 1959, SMIRK, 1960, TRICOT et collaborateurs, 1960, etc...). Cette diminution reste modérée et va de 3 à 13 mEq/l.,

soit moins de 10 % de la valeur initiale. RICHTERICH note que le régime déchloruré peut aggraver cette perturbation et faire apparaître chez quelques rares malades prédisposés (syndromes œdémateux irréductibles évoluant depuis longtemps) un syndrome d'alcalose hypochlorémique avec rétention uréique. Les chiffres recueillis chez nos malades confirment la constance d'une hypochlorémie modérée en cours de traitement : chez sept sujets œdémateux (insuffisance cardiaque, cirrhose) recevant 200 mg d'hydrochlorothiazide par jour durant quatre jours, la chlorémie qui était de 88 mEq/l. en moyenne avant traitement s'abaisse à 85 mEq/l. au second jour et à 76,5 mEq/l. le lendemain de la fin du traitement.

Chez six hypertendus traités par l'association de 50 mg d'hydrochlorothiazide à 0,30 mg de réserpine en administration quotidienne continue, la baisse de la chlorémie est, par contre, à peine sensible : de 92,6 mEq/l. en moyenne avant traitement, cette valeur passe à 90,4 mEq/l. le second jour, puis à 91,0 mEq/l. au cinquième jour du traitement. Il semble donc, dans ce cas, que l'importance des perturbations plasmatiques soit en rapport avec la dose de médicament administrée.

L'étude du chlore échangeable total n'a pas été entreprise au cours de traitements par les nouveaux diurétiques benzothiaziniques. On sait cependant (GAMBLE et ROBERTSON, 1952, 1953)

TABLEAU V

CHLORURES PLASMATIQUES

exprimés en gramme d'ion chlore par litre

Groupe I : Hydrochlorothiazide, 200 mg par jour pendant quatre jours.

Observations	Avant	2 ^e jour	5 ^e jour
Auf.	3,11	3,29	2,92
Bon.	2,98	2,41	2,56
Dar. 2	3,44	2,84	2,56
Gart. 1	2,92	3,44	2,68
Par. 1	2,92	2,70	2,68
Roy.	3,23	2,74	2,44
Vax.	3,25	3,70	3,07
Moyenne	3,12	3,02	2,71

que l'espace de diffusion du chlore radioactif est inférieur à celui du sodium (il n'y a pas de réservoirs osseux de chlore), et varie dans le même sens que l'espace de diffusion de l'inuline, mais lui est légèrement supérieur : selon NICHOLS et collaborateurs (1953), la différence entre l'espace chlore et l'espace inuline provient de ce que le chlore diffuse dans le tissu conjonctif, où l'inuline ne pénètre que lentement. On peut donc penser que le capital de chlore dont dispose l'organisme variera, au cours du traitement par l'hydrochlorothiazide, dans le même sens que le volume des liquides extracellulaires ; puisque ceux-ci diminuent et que la concentration du chlore s'y abaisse, il est très probable, que les réserves corporelles d'ions chlore s'amenuisent en cours de traitement. Cette hypothèse reste néanmoins à vérifier par la détermination du chlore échangeable total.

4) *pH et réserve alcaline.* — Les modifications du pH et de la réserve alcaline plasmatiques notées tant chez l'animal d'expérience que chez l'homme normal au cours de l'administration d'hydrochlorothiazide sont insignifiantes. Il n'en est pas de même chez les malades, dont l'équilibre acido-basique est, semble-t-il, bien plus labile, et dont les réserves de substances-tampons peu-

TABLEAU VI
pH et CO₂ plasmatique total

Observations	pH		CO ₂ (volume %)	
	avant	5 ^e jour	avant	5 ^e jour
Auf.	7,45	7,50	49	55
Bon.	7,50	7,50	59	64
Dar. 1	7,45	7,45	—	—
Dar. 2	7,55	7,55	57	56
Doy.	7,45	7,45	56	54
Gar. 1	7,35	7,50	48	51
Gue. 1	7,50	7,50	54	68
Gue. 2	—	—	56	69
Par. 1	7,50	7,65	64	78
Par. 2	—	—	66	72
Roy.	7,40	7,60	52	65
Vax.	7,50	7,50	46	53
<i>Moyenne</i>	7,46	7,52	55,1	62,2

— Traitement : hydrochlorothiazide 200 mg/jour pendant quatre jours.

vent être pathologiquement amoindries, ou dont la régulation peut s'avérer moins précise et moins efficace. Il n'est pas rare, en clinique, de voir se développer une alcalose hypochlorémique hypokaliémique, accompagnée des perturbations correspondantes du pH et de la réserve alcaline, chez des sujets prédisposés tels que les cirrhotiques décompensés, ou chez certains insuffisants cardiaques dont le tableau clinique et biologique évoque celui d'un hyperaldostérionisme secondaire.

Cette tendance à l'alcalose métabolique est signalée par HEJTMANCIK (1959) qui note chez ses malades une élévation du CO_2 plasmatique total. Nous avons également remarqué une hausse modérée du pH sanguin veineux, qui passe chez dix malades de 7,46 avant traitement (en moyenne) à 7,52 au cinquième jour d'un traitement par 200 mg d'hydrochlorothiazide par jour. Chez onze malades, le CO_2 plasmatique total passe dans les mêmes conditions de 55,1 volumes pour 100 à 62,2 volumes le cinquième jour. Une légère alcalose métabolique est donc indiscutable, après quelques jours de traitement.

Un traitement continu à la dose de 50 mg par jour produit des effets semblables : chez huit malades, le pH passe de 7,43 en moyenne avant, à 7,55 au second jour et à 7,50 au cinquième jour ; le CO_2 total passe de 56,7 volumes avant à 60 volumes au second et au cinquième jour. Des doses d'hydrochlorothiazide de 50 et de 200 mg par jour ont donc une action sensiblement identique sur l'équilibre acido-basique du plasma.

5) *Urée sanguine, Uricémie.* — Une élévation modérée de l'urée sanguine, déjà notée au cours du traitement par le chlorothiazide, a été retrouvée lors de l'emploi thérapeutique de l'hydrochlorothiazide. HEJTMANCIK (1959) remarque qu'une telle élévation est plus fréquente chez les malades dont le taux d'urée sanguine était bas avant traitement, tandis que chez ceux dont l'urée était initialement élevée, on enregistre généralement une baisse de cette valeur. Nos propres constatations rejoignent celles de cet auteur : lorsque le taux d'urée initial est inférieur ou égal à 0,25 g/l., il n'est pas rare de le voir s'élever, en fin de traitement, aux alentours de 0,30 g à 0,35 g/l. Ce fait ne se traduit par aucun trouble cliniquement décelable et reste une découverte d'examen systématique. Inversement, lorsque l'urée dépasse 0,35 à 0,40 g/l., ce chiffre s'abaisse généralement. Cette double tendance fait que, pour l'ensemble d'un groupe de neuf sujets traités par l'hydrochlorothiazide à la dose quotidienne de 200 mg, le taux moyen de l'urée sanguine ne varie pratiquement pas : 0,31 g/l. avant,

0,29 au second jour et 0,32 au cinquième jour. Chez une brigitique, l'azotémie s'abaisse de 0,98 g/l. avant, à 0,84 g/l. à la fin d'un traitement identique. Par contre, chez un groupe de neuf hypertendus recevant 50 mg d'hydrochlorothiazide par jour, le taux moyen de l'urée sanguine, de 0,30 g/l. au départ, s'élève à 0,36 g/l. au cinquième jour.

Lorsqu'elle survient, cette élévation de l'azotémie n'est pas due à une altération du fonctionnement rénal : les diurétiques sulfamidés ne modifient pas les épreuves fonctionnelles rénales. les clearances glomérulaire et tubulaire, en particulier, peuvent s'améliorer sous traitement, ainsi que nous le verrons en étudiant le mécanisme de l'action anti-hypertensive de l'hydrochlorothiazide. Peut-être pourrait-on la rapprocher des azotémies par manque de sel ou par deshydratation ? Nos résultats ne nous montrent aucune corrélation entre les variations de la chlorémie et celles de l'azotémie, ni entre la diminution du volume plasmatique ou des liquides interstitiels et l'élévation du taux de l'urée sanguine, chez sept hypertendus chez qui ces déterminations ont été pratiquées. Nous ne pouvons donc, pour l'instant, apporter aucune explication de ce phénomène. Quoiqu'il en soit, il s'agit toujours d'une élévation très modérée et asymptomatique qui ne survit pas à la cessation du traitement.

Les variations de l'uricémie sont tout aussi déconcertantes et imprévisibles : pour un groupe de neuf malades œdémateux recevant 200 mg d'hydrochlorothiazide par jour, l'uricémie moyenne de 77,0 mg par litre de sérum avant traitement passe à 76,8 mg au cinquième jour. Par contre, les variations individuelles sont parfois d'assez grande amplitude, que ce soit dans le sens d'une baisse ou d'une augmentation (valeurs extrêmes de l'uricémie après traitement : 38 à 140 mg/litre de sérum). Nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation entre ces variations individuelles de l'uricémie et celles d'autres substances plasmatiques : les tests d'hémoconcentration (hématocrite, protidémie) non plus que la chlorémie ne permettent absolument pas de prévoir le sens dans lequel évoluera l'uricémie. Seule l'urée sanguine se modifie assez souvent dans le même sens que l'acide urique, sans qu'il y ait une relation étroite de dépendance entre ces deux valeurs (seul le sens de la variation est commun, l'ordre de grandeur des perturbations est généralement très différent). Il est rare que l'hyperuricémie, lorsqu'elle survient, se traduise cliniquement. Un seul cas de crise goutteuse, déclanchée par l'hydrochlorothiazide, a jusqu'à présent été rapporté (HEALEY) :

TABLEAU VII

URÉE SANGUINE

exprimée en grammes par litre

Groupe I : Hydrochlorothiazide, 200 mg par jour durant quatre jours.			
Observations	Avant	2 ^e jour	5 ^e jour
Auf.	0,36	0,24	0,28
Bon.	0,26	0,45	0,44
Dar. 2	0,24	0,38	0,36
Gart. 2	0,32	0,20	0,20
Guer. 2	0,25	0,20	0,28
Nic. 2	0,25	0,25	0,32
O.Li.	0,38	0,36	0,40
Par. 1	0,48	0,34	0,34
Roy.	0,28	0,26	0,28
<i>Moyenne</i>	0,31	0,29	0,32
Groupe II : Hydrochlorothiazide, 50 mg par jour.			
Ber.	0,38	0,28	0,26
God.	0,20	—	0,42
Huf.	0,24	0,32	0,42
Jac.	0,24	—	0,30
Jea.	0,35	0,28	—
Lach.	0,22	—	0,36
Mas.	0,34	0,25	—
Pie.	0,32	0,38	0,36
Rem.	0,30	0,30	0,40
<i>Moyenne</i>	0,30	0,30 (six cas)	0,36 (sept cas)

SMIRK et collaborateurs (1960), ont noté l'apparition de quelques douleurs articulaires chez certains malades, mais n'ont pu leur attribuer avec certitude une origine goutteuse. Ces mêmes auteurs, par contre, ont administré de l'hydrochlorothiazide à des goutteux connus sans enregistrer le moindre incident. Il paraît néanmoins prudent, lorsqu'on est amené à traiter de tels malades par ce diurétique, d'administrer simultanément à dose préventive de la colchicine ou du probénécide (rappelons que ce dernier médicament ralentit l'élimination urinaire de l'hydrochlorothiazide).

Les perturbations humorales provoquées par l'administration d'hydrochlorothiazide peuvent se résumer à une réduction du

volume des liquides extracellulaires avec hémococoncentration modérée et à une tendance à l'alcalose hypochlorémique hypokaliémique, à peine marquée chez les sujets sains, plus nette chez les malades, parfois accompagnée d'une hausse modérée de l'azotémie et de l'uricémie.

III. — MECANISME D'ACTION

Les recherches tendant à élucider le mode d'action des nouveaux diurétiques dérivés de la benzothiadiazine ont permis, au cours des deux dernières années, d'accumuler un nombre considérable de faits relatifs à la physiologie du rein et ont rendu possible non seulement une orientation nouvelle de la pharmacologie des diurétiques, mais surtout une meilleure compréhension des multiples fonctions qui concourent à l'élaboration de l'urine. Les procédés d'investigation les plus délicats, tels les microdissections de néphrons, ou les plus récents, l'analyse des fonctions tubulaires par interruption de la diurèse (« stop flow analysis ») ont été mis en œuvre au cours de ces études, afin de compléter et de préciser les données fournies par les méthodes classiques. C'est que, tout en s'apparentant aux sulfamides inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par leur structure chimique et par certaines de leurs propriétés pharmacologiques, les nouveaux diurétiques diffèrent notablement de leurs prédécesseurs par leur spectre d'action sur l'élimination des divers électrolytes, qui se rapproche de celui des dérivés organo-mercuriels. Avait-on affaire à un produit réunissant sur une même molécule les caractéristiques des deux groupes de diurétiques, inhibiteurs de l'anhydrase et organo-mercuriels, ou était-on en présence d'un mode d'action entièrement original ? La réponse à cette question présente un intérêt considérable, puisqu'elle devrait permettre de guider plus sûrement les chimistes organiciens vers la synthèse du diurétique idéal.

Au cours de la première partie de ce chapitre, nous nous proposons de localiser anatomiquement le point d'impact de l'hydrochlorothiazide, et d'identifier les fonctions physiologiques rénales qu'il perturbe. Puis, dans une seconde partie, nous rechercherons s'il est possible de préciser son mécanisme d'action sur le système de transport tubulaire des électrolytes.

a) Localisation anatomo-histologique et physiologique de l'action de l'hydrochlorothiazide sur l'organisme.

L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas dû à une action générale sur l'organisme, analogue à celle exercée par les glucosides tonocardiaques par exemple : chez le sujet sain, il ne modifie ni le rythme cardiaque, ni la pression artérielle, et il est très probable que le débit cardiaque n'est influencé ni dans un sens, ni dans l'autre. Nous avons vu également que les actions pharmacologiques générales du médicament étaient extrêmement réduites, et qu'aucune n'était susceptible d'expliquer son effet diurétique. Celui-ci ne peut donc dépendre que d'une action directe sur le fonctionnement rénal.

Cette conclusion est confirmée par le fait que le diurèse se déclanche sans aucun temps de latence dès que le diurétique parvient au parenchyme rénal : PITTS et CHINARD (cités par MOYER, 1958) ont montré que l'injection de chlorothiazide directement dans l'artère rénale entraînait une diurèse immédiate et d'emblée maximale. Chose curieuse, et jusqu'ici inexpliquée, l'augmentation de l'élimination urinaire ainsi obtenue est bilatérale, même lorsque l'injection a été poussée dans une seule artère rénale (dans les mêmes conditions, un diurétique organo-mercuriel n'augmente la diurèse que du côté où il a été injecté). Quoiqu'il en soit, une telle observation démontre clairement que l'action rénale locale des sulfamides benzothiadiaziniques suffit à déclancher la diurèse.

Il est même possible d'éliminer la participation de tout facteur hémodynamique et d'affirmer que l'augmentation de la diurèse est due à une action sur le parenchyme rénal lui-même, qu'elle n'est pas la conséquence d'une modification de régime circulatoire : MOYER (1959) a, en effet, montré que l'administration intraveineuse de chlorothiazide ne modifiait pas la clearance de l'acide para-amino-hippurique, ni son taux d'extraction plasmatique : le flux plasmatique rénal reste donc inchangé, et ce même lorsque l'effet diurétique atteint son acmé.

Il ne s'agit pas plus d'une action sur la filtration glomérulaire : aucun des facteurs régissant cette fonction n'est directement influencé par le diurétique, que ce soit la pression artérielle, le flux plasmatique rénal, la pression osmotique. Et la vérification directe par mesure de la clearance de l'inuline ou de la créatinine avant et après une prise orale d'hydrochlorothiazide confirme la

stabilité du volume du filtrat glomérulaire, en dépit d'une augmentation importante du débit urinaire. Il n'en est pas de même après injection intraveineuse : il est assez fréquent d'observer une réduction immédiate, mais transitoire de la filtration glomérulaire, de faible amplitude, qui est généralement attribuée à une réaction vaso-motrice déclenchée par la concentration sanguine relativement élevée du sulfamide diurétique dans les premières minutes qui suivent son injection. Cette action transitoire sur le filtrat glomérulaire est d'ailleurs sans rapport avec l'augmentation de la diurèse : les horaires des deux manifestations sont indépendants, et l'élimination urinaire n'atteint sa valeur maxima qu'assez longtemps après le retour à la normale du filtrat glomérulaire. De plus, cette réduction de la filtration ne s'observe pas après administration orale du diurétique, dont le taux sanguin reste alors très bas (MOYER, 1959). Notons que le même phénomène peut être observé après injection intraveineuse d'acétazolamide.

Nous avons eu l'occasion de déterminer à plusieurs reprises les clearances du mannitol et de l'acide para-amino-hippurique chez un groupe d'hypertendus avant et après huit jours de traitement par 50 mg d'hydrochlorothiazide « per os ». La valeur moyenne de la clearance glomérulaire reste sensiblement identique avant et après traitement : pour huit sujets, la valeur moyenne initiale de 96,2 ml par minute est retrouvée pratiquement inchangée (95,0 ml/minute) en fin d'observation. Par contre, la clearance de l'acide para-amino-hippurique s'élève de 369 ml/minute à 438 ml/minute dans les mêmes conditions. Nos déterminations n'ont cependant pas une valeur démonstrative absolue, car le traitement par l'hydrochlorothiazide a entraîné une baisse sensible de la pression artérielle, dont la valeur moyenne passe en huit jours, pour l'ensemble du groupe, de 20,1/12,1 à 15,6/10,0 cm de mercure. Les conditions de fonctionnement du rein ne sont donc pas restées stables en cours d'observation. Ces examens étaient d'ailleurs plus spécialement orientés vers la recherche des altérations rénales que pourrait éventuellement provoquer un usage prolongé du diurétique, et leurs résultats seront détaillés lorsque nous envisagerons l'emploi de l'hydrochlorothiazide dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Le volume du filtrat glomérulaire restant inchangé, et la concentration des divers constituants plasmatiques ne se modifiant pas précocement, la masse de corps dissous qui pénètre dans le tube rénal reste constante : si le rein en élimine une plus forte proportion sous l'influence du diurétique, c'est que le pourcentage

de réabsorption tubulaire de ces corps dissous s'est abaissé. Les dérivés benzothiadiaziniques diurétiques auraient donc une action directe sur la réabsorption de l'eau et des électrolytes par le tube rénal. Cette hypothèse a été vérifiée par BEYER pour le chlorothiazide (1958) et par BAER et collaborateurs (1959) pour l'hydrochlorothiazide, au cours d'expériences effectuées chez le chien. Ces auteurs constatent qu'un animal qui, initialement, réabsorbe 99,5 pour 100 du sodium du filtrat glomérulaire n'en retient plus que 97,4 pour 100 après injection intraveineuse de 0,05 mg d'hydrochlorothiazide par kg de poids, et 95,6 pour 100 après une dose de 0,25 mg par kg de poids. L'effet du chlorothiazide sur la réabsorption du potassium, tel qu'il ressort des premiers essais pharmacologiques de BEYER, est encore plus frappant : un animal soumis à une diurèse forcée par gavage et perfusion de soluté isotonique réabsorbe en moyenne 87 pour 100 des ions potassium du filtrat glomérulaire. Après une dose de charge de 6,25 mg/kg de chlorothiazide, le pourcentage de réabsorption s'abaisse à 46,8 en moyenne. De tels résultats se passent de commentaires et démontrent clairement le rôle joué par le tube rénal dans l'action des nouveaux diurétiques sulfamidés.

Rappelons que l'hydrochlorothiazidé n'intervient pas directement sur l'élimination de l'eau : tout comme dans le cas des autres diurétiques sulfamidés, acétazolamide ou chlorothiazide, il ne modifie pas la clearance de l'eau libre C_{H_2O} définie par la différence entre le débit urinaire par minute V et la fraction de ce volume C_{osm} liée à l'excrétion des corps dissous. Si U_{osm} et P_{osm} sont les pressions osmotiques de de l'urine et du plasma, la

clearance osmotique C_{osm} est égale à $V \cdot \frac{U_{osm}}{P_{osm}}$ et représente le volume d'urine nécessaire pour éliminer les corps dissous à une concentration osmotique égale à celle du plasma (ou le volume de plasma épuré de ses corps dissous en une minute). On a :

$$C_{H_2O} = V - V \cdot \frac{U_{osm}}{P_{osm}}. \text{ HEINEMANN, LARAGH et collaborateurs}$$

ont montré que le chlorothiazide diminuait légèrement la clearance de l'eau libre. BUCHBORN (1959) observe que cette valeur ne diminue, dans le cas de l'hydrochlorothiazide, que lorsqu'on administre des doses élevées (150 mg par voie intraveineuse). Pour des doses plus réduites, de l'ordre de celles utilisées couramment en thérapeutique (25 à 50 mg), la clearance de l'eau libre reste inchangée ou augmente légèrement. On doit rapprocher de ce fait l'action totalement inattendue des diurétiques benzothiadiaz-

ziniques au cours du diabète insipide : CRAWFORD et KENNEDY (1959), puis, plus récemment, GILBERT-DREYFUS et ses collaborateurs (1960) ont, en effet, constaté que le chlorothiazide et l'hydrochlorothiazide étaient capables de réduire le volume urinaire de sujets atteints de diabète insipide. Ce fait n'a pas encore reçu d'explication satisfaisante, puisque, sans action sur la clearance de l'eau libre, donc n'intervenant pas dans le mécanisme tubulaire distal de concentration de l'urine régi par l'hormone post-hypophysaire anti-diurétique, ces nouveaux médicament n'ont aucune raison connue d'agir dans de tels cas.

Il nous reste maintenant à préciser à quel niveau du néphron agissent les diurétiques benzothiadiaziniques. Quelques indications peuvent déjà nous être fournies par deux catégories de faits : la fixation élective de ces médicaments par certaines parties du tube rénal, et leur mode d'élimination d'une part, la façon dont ils modifient l'excrétion rénale des électrolytes, d'autre part.

Nous avons vu que l'hydrochlorothiazide marqué par le tritium était électivement concentré par la portion centrale du tube contourné proximal et par toute la longueur du tube distal (cf. page 82). HESS constate que les altérations mitochondriales caractéristiques de l'action des diurétiques sur les cellules tubulaires rénales ont sensiblement la même topographie.

Nous avons également vu (page 84) que l'hydrochlorothiazide était sécrété dans l'urine par le même mécanisme que l'acide para-amino-hippurique, le diodrast, le rouge de phénol et quelques autres acides organiques faibles, et que cette sécrétion était bloquée par le Probenécide (Bénévide, n. d.). Or, ce mécanisme a été localisé au tube proximal (BEYER). Sans être une preuve formelle, la répartition du diurétique au long du tube rénal permet de repérer les segments dont le fonctionnement sera le plus probablement perturbé : de même, le mode d'élimination permet de préciser que l'hydrochlorothiazide traverse le tiers moyen du tube contourné, proximal, où il est transporté activement et où son action peut éventuellement s'exercer.

Les modifications caractéristiques apportées à la composition de l'urine par l'administration des dérivés de la benzothiadiazine permettent également de préciser les parties du néphron où agissent ces produits : si l'augmentation de l'élimination du sodium n'apporte pas grande lumière, puisqu'elle a lieu tout au long du tube rénal, plus ou moins activement, et que seuls les canaux excréteurs n'y ont aucune part, l'excrétion supplémentaire de

chlorures et de potassium est, par contre, plus intéressante à considérer. On sait, en effet, que les diurétiques mercuriels provoquent une abondante chlorurèse, accompagnée d'une acidification de l'urine. Or, ces médicaments agissent essentiellement en ralentissant la réabsorption des électrolytes par le tube contourné proximal (KESSLER et collaborateurs, 1958). Le fait que le chlorothiazide et ses dérivés accroissent considérablement l'élimination du chlore plaide donc en faveur d'une action de ces produits sur le tube contourné proximal.

On a de bonnes raisons de supposer que tout le potassium du filtrat glomérulaire est réabsorbé par le tube proximal et l'anse de Henlé, et que le liquide qui parvient au tube distal est entièrement épuré de cet ion. Tout le potassium contenu dans l'urine serait sécrété par le tube distal par échange contre des ions Na^+ (BERLINER, 1958). Aucun argument ne nous permet de penser que les diurétiques actuellement connus puissent augmenter l'élimination du potassium en inhibant sa réabsorption proximale : tous agissent en renforçant le processus distal d'échange contre les ions sodium, en augmentant la quantité de sodium disponible pour cet échange. Puisque l'hydrochlorothiazide accroît la kaliurèse, on est autorisé à penser qu'il agit sur le tube distal par un processus analogue. On sait d'ailleurs que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique agissent essentiellement sur cette partie du néphron.

Enfin, l'absence de modification de la clearance de l'eau libre sous l'influence des dérivés de la benzothiadiazine indique que ces diurétiques sont sans action sur la réabsorption de l'eau par les canaux collecteurs. Nous avons vu d'ailleurs qu'ils n'étaient pas de véritables antagonistes de l'hormone anti-diurétique post-hypophysaire : le résultat de l'administration simultanée d'hydrochlorothiazide et de vaso-pressine sur la diurèse ne représente que la somme algébrique des actions de chacun des produits pris séparément. Il a de plus été démontré que les nouveaux sulfamides diurétiques agissaient essentiellement sur l'élimination des électrolytes, et que les mouvements d'eau n'étaient que secondaires à ceux des sels minéraux.

Nous disposons donc de tout un ensemble de faits concordants qui nous permettent d'affirmer que l'hydrochlorothiazide et ses analogues doivent leur activité diurétique uniquement à leur action locale sur le parenchyme rénal, qu'ils ne modifient pas le fonctionnement du glomérule, et qu'ils interviennent sur les mécanismes tubulaires de transport des électrolytes en deux points

distincts, le tube proximal et le tube distal. Il nous reste maintenant à envisager quelle est la nature de cette action.

b) Action de l'hydrochlorothiazide sur les mécanismes tubulaires de transport des électrolytes.

Si l'on s'en réfère aux modifications de la composition de l'urine sous leur influence, les dérivés benzothiadiaziniques présentent des analogies avec deux grands groupes de diurétiques, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (renforcement de la kaliurèse, action conservée au cours de l'alcalose) et les organomercuriels (renforcement de la chlorurèse, activité conservée en acidose). On pouvait donc se demander si leur mécanisme d'action ne présentait pas quelques modalités communes à l'une et l'autre catégorie. Pour élucider ce problème, FORD (1957) a eu l'idée d'administrer successivement, en combinaisons variées, et à dose maxima efficace, des diurétiques appartenant à chacun des trois grands groupes.

Si l'on injecte une dose de diurétique mercuriel provoquant l'excrétion maximale de sodium que puisse produire ce produit et que, au moment où l'excrétion maximale est obtenue, on donne une dose d'acétazolamide capable, elle aussi, de renforcer l'élimination du sodium au maximum (dose maxima efficace), on observe un renforcement de la natriurèse qui est doublée : acétazolamide et organomercurel agissent donc par deux mécanismes différents, non compétitifs, et leurs effets sur l'excrétion sodée sont additifs. Si à ce moment, on administre une dose maxima efficace de chlorothiazide, un nouvel accroissement de la natriurèse est enregistré : celle-ci double à nouveau. C'est donc que le chlorothiazide est intervenu sur la natriurèse par un troisième mécanisme, indépendant des deux précédents, sinon aucun accroissement de l'élimination du sodium n'aurait pu être obtenu.

Par contre, si l'on injecte, en premier lieu, une dose maxima efficace de chlorothiazide, puis d'acétazolamide, on ne note aucun renforcement de l'élimination du sodium : le chlorothiazide est donc capable d'entrer en compétition avec l'acétazolamide au niveau de l'anhydrase carbonique. Puisque son activité ne peut cependant être bloquée par administration préalable d'acétazolamide, on peut penser que le chlorothiazide possède au moins deux mécanismes d'action, l'un où intervient l'anhydrase carbonique, l'autre indépendant.

De même, si on fait suivre l'injection de chlorothiazide d'une dose maxima efficace de diurétique organo-mercuriel, aucune augmentation de l'excrétion sodée ne survient, alors que si l'on inverse l'ordre d'administration, le chlorothiazide renforce la natriurèse. Ce produit entre donc en compétition avec le mécanisme de transport du sodium affecté par les organo-mercuriels : d'où un troisième mécanisme d'action possible pour le chlorothiazide, partagé avec les diurétiques mercuriels.

1) *Activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique.*

L'intervention d'un tel mécanisme paraît, de prime abord, n'expliquer que très partiellement l'activité diurétique de l'hydrochlorothiazide : ce produit n'a qu'un pouvoir inhibiteur faible *in vitro*, et de plus, agit à une dose de l'ordre de quelques centigrammes, alors que la posologie des autres inhibiteurs est de l'ordre du gramme, il est donc difficile d'admettre qu'il atteigne dans l'organisme une concentration moléculaire suffisante pour que son pouvoir inhibiteur puisse se manifester : cet argument n'est pas entièrement convaincant, puisque l'hydrochlorothiazide ne se distribue pas dans la totalité de l'organisme, mais au contraire, se concentre là où précisément il exerce son action, c'est-à-dire, dans les cellules tubulaires rénales : seule compte sa concentration intracellulaire, et celle-ci n'a que de lointains rapports avec le taux plasmatiques. Il est même possible qu'une différence d'affinité pour les tubes rénaux puisse rendre compte de la différence de puissance de dérivés voisins tels que l'hydrochlorothiazide et le chlorothiazide, tout comme elle rend compte des différences d'activité observées entre les diurétiques organo-mercuriels par exemple.

Un second groupe d'arguments défavorables à un mécanisme d'action faisant intervenir l'anhydrase carbonique est la découverte, par RENZI et collaborateurs d'une part (1959, par LOGEMANN et collaborateurs (1958), et PARENTI (1959) d'autre part, que des dérivés benzothiadiaziniques dont l'un des atomes d'hydrogène de la fonction sulfamide libre était substitué par un radical méthyle conservaient une activité diurétique satisfaisante en dépit de la perte de leur pouvoir inhibiteur de l'anhydrase carbonique *in vitro* (figure n° 5). Ainsi, il ne serait pas indispensable de faire intervenir l'anhydrase carbonique dans le mode d'action des nouveaux diurétiques sulfamidés.

Deux objections peuvent être faites à cette façon de voir : en premier lieu, l'action diurétique de ces dérivés substitués n'a été démontrée que chez le rat. Or, on sait que cet animal répond par une augmentation de la diurèse et de la natriurèse à l'administration de nombreuses substances dépourvues de toute action diurétique chez d'autres espèces, telles que le chien ou l'homme (GAUNT, 1959). Antihistaminiques, analgésiques, hormones sexuelles ou surrénales (adrénaline, glucocorticoïdes) sont ainsi capables d'augmenter la diurèse du rat, cet animal ne permet donc qu'une appréciation assez grossière de la valeur diurétique d'un produit. En second lieu, il n'est pas impossible que ces sulfamides substitués soient déméthylés au cours leur transit dans l'organisme : SCHWARTZ et collaborateurs (1956) et MAREN (1956) ont montré, en effet, que des dérivés N-5-alkylés ou acylés de l'acétazolamide — dont les dérivés méthylés — présentaient une activité diurétique semblable à celle de l'acétazolamide, tout en étant dépourvus de pouvoir inhibiteur *in vitro* vis-à-vis de l'anhydrase carbonique. Or, ces dérivés sont effectivement hydrolysés dans l'organisme, et c'est à l'acétazolamide libérée par ce clivage qu'est due l'activité diurétique. Enfin, les dérivés N-7-alkylés du chlorothiazide étudiés par BEYER (1958) se sont montrés dépourvus à la fois de valeur diurétique et de pouvoir inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

Avant d'affirmer que les benzothiadiazines N-7- substituées sont douées d'une activité diurétique propre, il paraît nécessaire de s'assurer qu'elles ne sont pas métabolisées par l'organisme. Nous admettons donc, jusqu'à plus ample informé, que l'inhibition de l'anhydrase carbonique fait partie intégrante du mécanisme d'action des diurétiques benzo-thiadiaziniques, sans bien entendu expliquer à elle seule toutes les particularités de leur action.

Il reste cependant, avant d'admettre définitivement cette hypothèse, un dernier argument à écarter : pourquoi l'hydrochlorothiazide n'agit-il pas sur la réabsorption des bicarbonates, et pourquoi renforce-t-il l'élimination des chlorures, à la différence des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique connus jusqu'alors ?

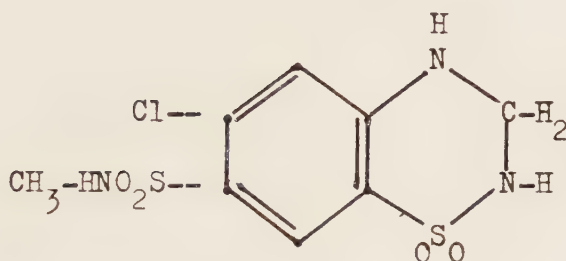
BEYER (1958) estime que ces modalités d'action s'expliquent par la répartition différente des deux catégories de diurétiques dans l'organisme, et surtout le long du tube rénal. En effet, l'acétazolamide se concentre dans les hématies où, aux doses

Figure n° 5

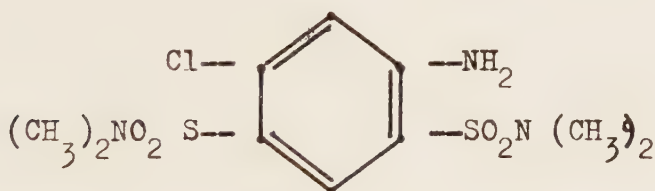
SULFAMIDES SUBSTITUES

doués d'activité diurétique

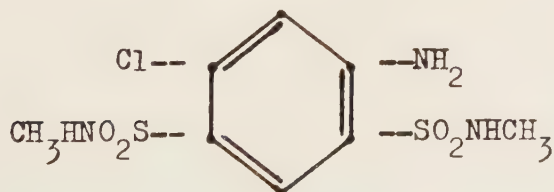
|||||



6-Chloro-7-sulfonemethylamide-
3,4-dihydro-2 H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde.
(RENZI et collaborateurs, 1959)



4-amino-6-chloro-benzène-1,3-disulfone-diméthylamide
(LOGEMANN et collaborateurs, 1958)



4-amino-6-chloro-benzène-1,3-disulfone-méthylamide.
(LOGEMANN et collaborateurs, 1958)

thérapeutiques, il atteint une concentration capable d'inhiber efficacement l'anhydrase carbonique, et il agit essentiellement sur le tube distal. Dans ces conditions, il n'intervient pas sur la réabsorption iso-osmotique proximale du sodium et du chlore, mais il inhibe l'échange distal des ions Na^+ contre les ions K^+ et H^+ . Quant à la réabsorption des bicarbonates, elle ne peut se faire, puisque les hématies sont incapables de prendre en charge le CO_2 au niveau des capillaires péritubulaires en raison de l'inhibition de leur propre anhydrase.

Dans le cas du chlorothiazide (et ce raisonnement peut être appliqué à l'hydrochlorothiazide), la concentration de diurétique à l'intérieur des hématies est sensiblement égale au taux plasmatique, elle reste donc très basse et l'anhydrase globulaire conserve toute son activité : le CO_2 libéré par la décomposition des bicarbonates peut être repris normalement par le courant sanguin et la réabsorption des bicarbonates s'effectue sans difficulté. Par contre, le diurétique se concentre dans le tube proximal, où il ralentit la réabsorption iso-osmotique du sodium — donc des chlorures. La masse de chlorures parvenant au tube distal serait augmentée, ainsi que la quantité d'ions sodium. Les cations pourraient être échangés dans le tube distal contre du potassium ou des ions H^+ , d'autant plus que cette portion du néphron en aurait un nombre accru à sa disposition, tandis que leur contrepartie anionique serait déjà entièrement assurée par les ions Cl^- , ne laissant plus de place pour les ions CO_3H^- .

Une telle hypothèse est partiellement renforcée par les résultats obtenus par VANDER et collaborateurs (1959) : la comparaison des fonctions tubulaires distale et proximale avant et après administration de chlorothiazide chez le chien, rendue possible par l'utilisation de la méthode dite de diurèse interrompue (« stop flow analysis »), indique une diminution de la réabsorption proximale de l'eau, du sodium et du chlore en proportions telles que l'isotonie est respectée. Une plus grande quantité d'ions Cl^- et Na^+ parvient donc au tube distal. De plus, la sécrétion tubulaire distale du potassium est augmentée par le chlorothiazide, tandis que la capacité de cette même portion du néphron à réabsorber le sodium semble peu modifiée. Les résultats donnés par la méthode de diurèse interrompue sont cependant purement descriptifs, ils permettent de localiser aux portions proximale et distale du tube rénal l'action du chlorothiazide, sans fournir d'indication sur la nature et le mécanisme intime de cette action.

Une dernière série d'arguments peut être enfin invoquée à l'appui de l'hypothèse de BEYER : il existe en effet toute une série de sulfamides diurétiques dont l'action sur la composition électrolytique de l'urine forme une transition progressive entre la diurèse bicarbonatée type acétazolamide et la chlorurèse caractéristique de l'hydrochlorothiazide. L'acide para-sulfamido-benzoïque (Dirnate, n. d.) qui est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique, est capable d'augmenter légèrement la chlorurèse en sus de l'excrétion des bicarbonates. Dans l'ordre des pouvoirs chlorurétiques croissants, nous pouvons citer ensuite le 6-chloro-4-amino-benzène-1, 3-disulfamide, l'un des matériaux entrant dans la constitution du chlorothiazide et de ses dérivés ; le 5-chloro-2, 4-disulfamido-toluène (Disamide, n. d.) ; le 1, 3-disulfamido-4, 5-dichloro-benzène (Dichlorophénamide, n. d., Daranil, n. d.) ; la 1-oxo-3 (3' - sulfamyl - 4' - chlorophényl) - 3 - hydroxy-isindoline (Hygroton, n. d.) ; le chlorothiazide et le fluméthiazide ; la benzothiazine ou 3-benzylthiométhyl-6-chloro-7-sulfamyl-1, 2, 4-benzothiadiazine - 1,1 - dioxyde ; l'hydroflumethiazide et l'hydrochlorothiazide ; le Be-724-A ou 3 benzyl-3, 4-dihydro-6-trifluorométhyl-2H-1, 2, 4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxyde, enfin, qui esrait l'agent natriurétique et chlorurétique le plus puissant connu, et dont l'expérimentation pharmacologique vient d'être entreprise (fig. 6). Il n'y a donc pas d'opposition tranchée entre les activités diurétiques de l'acétazolamide et des dérivés benzothiadiaziniques, mais passage graduel d'un mode d'activité à l'autre, ainsi qu'en témoigne l'existence de corps de transition réunissant sur une même molécule des caractéristiques propres à l'un et à l'autre type.

Ces diverses raisons font qu'il ne nous paraît pas possible de rejeter l'hypothèse de BEYER, pour qui une part de l'activité diurétique des sulfamides benzothiadiaziniques serait due à l'inhibition de l'anhydrase carbonique. Cela n'exclut évidemment pas la possibilité d'autres mécanismes d'action, intervenant conjointement sur le tube rénal.

2) Analogie avec les diurétiques organo-mercuriels.

Les constatations de FORD chez les sujets soumis successivement à des doses maxima efficaces de diurétiques organo-mercuriels, puis d'acétazolamide, et de chlorothiazide permettent de penser que les diurétiques benzothiadiaziniques possèdent un mécanisme d'action commun avec celui des mercuriels et suscep-

tible d'entrer en compétition avec lui (cf. page 117) au niveau du tube contourné proximal.

On sait, en effet (KESSLER, 1957, 1958), que les diurétiques organo-mercuriels réduisent la réabsorption iso-osmotique de l'eau et des ions sodium et chlore par le segment proximal, et que leur action est localisée à la portion de ce segment qui assure également la sécrétion de l'acide para-amino-hippurique. Or, c'est là précisément que se concentre l'hydrochlorothiazide, et son action sur la réabsorption proximale de l'eau et des électrolytes est identique.

L'augmentation de l'excrétion des chlorures, l'efficacité de ces médicaments en acidose sont d'autres caractères qui rapprochent diurétiques benzothiadiaziniques et organo-mercuriels, et suggèrent l'existence d'un mécanisme d'action commun.

Par contre, certaines propriétés les opposent radicalement : les sulfamidés conservent leur activité dans un organisme rendu alcalosique, ils renforcent l'excrétion du potassium et, à un moindre degré, des bicarbonates, alors que les diurétiques mercuriels sont dépourvus de tels effets. Il est possible d'expliquer cette différence de comportement par une action supplémentaire des benzothiadiazines sur le tube distal, où les mercuriels, selon KESSLER (1958), n'interviennent pas. Mais la principale opposition entre les deux catégories de diurétiques concerne le mécanisme intime de leur action sur la cellule tubulaire rénale ; les dérivés organo-mercuriels doivent leurs propriétés à l'inhibition des thiol-enzymes cytoplasmiques, et ils perdent leur activité en présence de composés susceptibles d'entrer en compétition avec les groupes -SH enzymatiques et de fixer le mercure, tel le 2-3 dimercapto-propanol (B. A. L.). Or, le B. A. L. ne modifie en rien la diurèse déclanchée par les benzothiadiazines, celles-ci n'interviennent donc pas sur les thiol-enzymes, mais s'attaquent à un récepteur cytoplasmique différent. Il est permis de penser que diurétiques mercuriels et benzothiadiazines interviendraient en deux points différents d'une même chaîne de réactions enzymatiques fournissant à la cellule rénale l'énergie nécessaire au fonctionnement des systèmes de transport des électrolytes : nous ignorons tout cependant d'un tel mécanisme enzymatique.

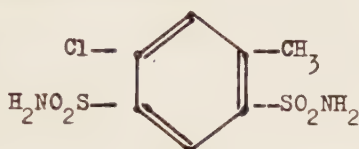
3) *Mécanisme d'action propre aux sulfamides benzothiadiaziniques.*

L'existence de ce troisième mode d'action, postulé par les observations de FORD, reste entièrement du domaine de l'hypo-

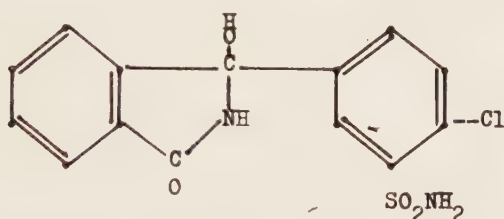
Figure n° 6

SULFAMIDES CHLORURETIQUES

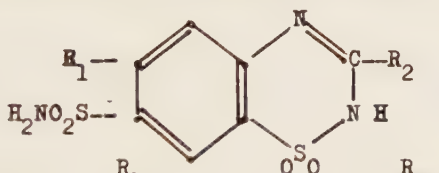
- Acide para-sulfamido-benzoïque (Dirnate): voir figure n° 1.
- 6-Chloro-4-aminobenzène-1,3-disulfamide: voir figure n° 3.
- Dichlorphénamide: voir figure n° 3.



- Disamide : 5-chloro-2,4-disulfamido-toluène



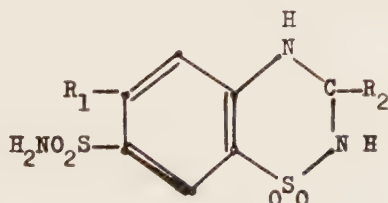
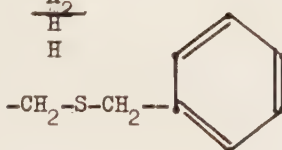
- Hygroton: 4-chloro-3-sulfamido-2'carbamido-benzophénone.



Chlorothiazide:

Fluméthiazide:

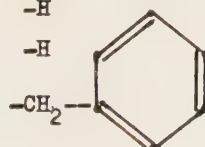
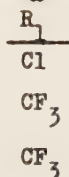
Benzthiazine:



Hydrochlorothiazide:

Hydrofluméthiazide:

Be-724-A :



thèse, et on ne possède à son sujet que des informations négatives. Nous savons ainsi qu'il ne s'agit pas d'un antagonisme vrai, physiologique, vis-à-vis de l'aldostérone ou des autres minéralocorticoïdes (cf. page 90) : tout au plus, les effets des agents pharmacodynamiques sur la natriurèse s'additionnent-ils algébriquement, alors que leur activité kaliurétique se renforce. De même, l'hydrochlorothiazide et les corps apparentés ne sont pas des antagonistes de l'hormone antidiurétique post-hypophysaire, puisqu'ils ne modifient pas la clearance de l'eau libre.

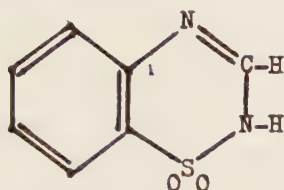
LOGEMANN, GIRALDI et PARENTI (1958) se sont efforcés de rattacher le mode d'action particulier des benzothiadiazines à leur structure chimique. Leurs résultats montrent que le cycle benzothiadiazine non substitué est pratiquement dépourvu d'activité diurétique. L'accrochage d'un radical sulfamyl en position 7 donne un produit tout aussi inactif. Mais si l'on ajoute un atome de chlore en position 6, on obtient le chlorothiazide et son extraordinaire pouvoir diurétique. La présence de cet atome d'halogène en position 6, c'est-à-dire en position ortho par rapport à un radical sulfamyl non substitué, paraît être une condition essentielle pour que se manifeste le renforcement de l'activité diurétique, et cette disposition se retrouve sur la plupart des nouveaux diurétiques sulfamidés actuellement à l'étude : Disamide, Dichlorphénamide, Hygroton, et bien entendu, sur tous les dérivés benzothiadiaziniques, chlorothiazide, fluméthiazide, hydrofluméthiazide, benzothiazide, hydrochlorothiazide et Be-724-A. L'atome de chlore peut-être remplacé par un atome de brome, de fluor ou par un radical trifluorométhyle, mais non par une fonction amine.

Rappelons que la fermeture de l'anneau hétérocyclique thiadiazine renforce l'activité diurétique, mais n'est pas indispensable à sa manifestation. Rappelons que les mêmes auteurs ont mis en évidence le pouvoir diurétique de dérivés tels que le 4-amino-6-chloro-benzène-1,3-disulfoneméthylamide, dont les deux fonctions sulfamide ont un de leurs atomes d'hydrogène remplacé par un radical méthyle, et qui sont donc dépourvus d'activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique *in vitro*, mais que l'organisme pourrait éventuellement cliver en sulfamides libres (figure n° 7). Quoiqu'il en soit, il n'est pas encore possible de rattacher les dispositions structurales ainsi définies à un mécanisme d'action particulier.

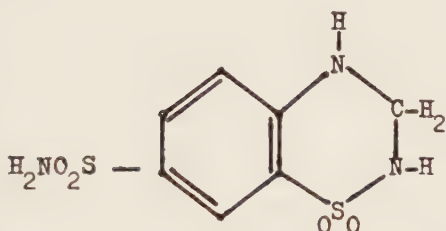
Peut-être serait-il possible d'aborder ce problème d'une autre façon ? KRAKOFF et BALIS (1959) viennent, en effet, d'étudier le

Figure n° 7

DERIVES BENZOTHIADIAZINIQUE NON DIURETIQUES

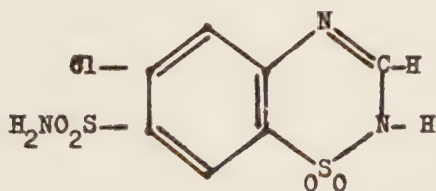


1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde

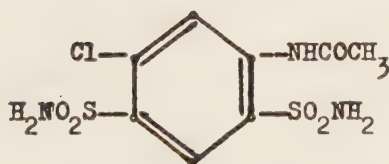


7-sulfamyl-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde

DERIVES BENZOTHIADIAZINIQUE DIURETIQUES



Chlorothiazide



4-acétylamino-6-chlorobenzène-1,3-disulfonamide.

mode d'action uricogène de l'acétazolamide et de dérivés voisins. Selon ces auteurs, les dérivés thiadiazoliques augmenteraient la production d'acide urique, non pas en accélérant la dégradation des acides nucléiques, mais en bloquant leur synthèse : il y aurait une étroite corrélation entre l'effet, ou l'absence d'effet uricogène de ces dérivés et leur effet, ou absence d'effet inhibiteur sur la croissance des tumeurs animales. De tels faits sont en excellent accord avec ce que l'on sait de l'action des sulfamides sur la synthèse des bases puriques (SHIVE et collaborateurs, 1947). Mais ils restent à vérifier dans le cas des benzothiadiazines diurétiques : ces composés pourraient-ils intervenir dans la formation ou l'utilisation de polynucléotides, ou de coenzymes nucléotidiques ? On serait alors en mesure de confirmer leur mode d'action hypothétique sur les chaînes enzymatiques des cellules tubulaires proximales, tel qu'il a été exposé dans un paragraphe précédent.

En conclusion, nous devons reconnaître que bien des obscurités subsistent encore dans le mode d'action des benzothiadiazines diurétiques : leur pouvoir inhibiteur de l'anhydrase carbonique n'explique qu'une part relativement faible de leur activité, et certains auteurs se croient même autorisés à lui dénier tout rôle actif. Quant aux autres mécanismes, dont l'existence peut être affirmée grâce aux travaux de FORD, nous ignorons encore totalement leur nature. Nos connaissances sont d'ordre purement descriptif et nous devons nous borner à préciser le lieu et l'ordre de grandeur de l'action de ces diurétiques sur les mécanismes tubulaires de transport des électrolytes, faute de connaître ces mécanismes eux-mêmes.

Il n'en reste pas moins que ces diurétiques présentent un intérêt pratique considérable, puisqu'ils peuvent être administrés par voie digestive, qu'ils induisent une diurèse équilibrée respectant l'équilibre acido-basique, et qu'ils conservent leur puissante activité natriurétique jusqu'à ce que l'organisme soit débarrassé de ses excédents de sodium. Nous allons donc envisager leur utilisation thérapeutique.

APPLICATIONS CLINIQUES

L'administration d'hydrochlorothiazide est indiquée dans toutes les affections où est en cause une rétention sodée primitive ou secondaire : c'est dire qu'il trouvera une large utilisation dans le traitement de tous les syndromes œdémateux, où son effet natriurétique contribuera, en association avec les médications étiologiques, à la normalisation des espaces extracellulaires. Toutes les indications des diurétiques classiques lui sont applicables : insuffisance cardiaque œdémateuse, ascite cirrhotique, rétention hydrosaline d'origine endocrinienne, obésité. Mais l'absence quasi totale de toxicité permet d'utiliser ce médicament sans arrière-pensée dans un domaine où l'emploi des diurétiques paraissait jusqu'à présent contre-indiqué, celui des *néphropathies œdémateuses*. De même, une place de choix lui est-elle réservée au cours du traitement de l'éclampsie et des *toxémies gravidiques*, où son administration ne fera courir aucun risque ni à l'enfant, ni à sa mère.

L'efficacité persistante en administration continue et la facilité d'utilisation des dérivés benzothiadiaziniques leur ont ouvert un nouveau champ d'action : le traitement de l'hypertension artérielle, où l'intérêt des diurétiques avait été depuis longtemps reconnu (WILKINS et collaborateurs, 1947), mais n'avait pu donner lieu à aucune application pratique par suite du peu de maniabilité (organo-mercuriels) ou de l'action natriurétique insuffisante (théophylline) des médicaments dont on disposait jusqu'alors. Il semble, ici encore, que la déplétion sodée provoquée par les benzothiadiazines soit à l'origine de l'amélioration clinique obtenue, et qu'il ne soit pas nécessaire de leur attribuer une activité anti-hypertensive particulière.

Nous envisagerons séparément, dans les paragraphes suivants, les deux grandes catégories d'applications thérapeutiques, syndromes œdémateux et hypertension, en recherchant chaque fois dans quelle mesure seront corrigés les troubles responsables de l'état pathologique.

A. — TRAITEMENT DES SYNDROMES ŒDEMATEUX

a) Œdèmes d'origine cardiaque.

L'insuffisance cardiaque, quelle qu'en soit la cause, perturbe profondément le métabolisme hydro-électrolytique, modifiant les proportions relatives des divers compartiments corporels et bouleversant leur composition. Son traitement par l'hydrochlorothiazide sera essentiellement symptomatique et ne tendra qu'à corriger ces troubles, sans aucune prétention étiologique : ce médicament est dépourvu de toute action toni-cardiaque propre, il n'intervient qu'en asséchant les œdèmes et en diminuant la masse des liquides circulants, donc en facilitant indirectement le travail du cœur.

1°) *Justification du traitement. Le syndrome biologique de l'insuffisance cardiaque.*

Avant même que n'apparaissent des œdèmes visibles, on constate chez les insuffisants cardiaques une augmentation très précoce des espaces extracellulaires, portant simultanément sur les liquides interstitiels et sur la masse sanguine. L'œdème ne devient décelable que lorsque cette augmentation dépasse quatre à cinq litres. Au fur et à mesure des progrès de la défaillance myocardique, les liquides extracellulaires peuvent prendre des proportions considérables et atteindre la moitié ou les deux tiers du poids du corps, au lieu des 21 % rencontrés en moyenne chez le sujet normal (FABRE, 1956).

L'augmentation de la masse sanguine porte à la fois sur ses deux constituants, volume globulaire et volume plasmatique, en sorte que l'hématocrite n'est pas modifié. La composition du plasma et des liquides interstitiels est peu influencée par l'insuffisance cardiaque, en dehors d'une hypoprotéïnémie modérée traduisant l'hémodilution par rétention d'eau et de sel. Le pH, la réserve alcaline, les taux des électrolytes, sodium, potassium et chlore, l'abaissement cryoscopique sont normaux, en dehors de nuances provenant de l'affection responsable : acidose respiratoire avec élévation de la réserve alcaline et de la kaliémie, diminution de la chlorémie en cas de cœur pulmonaire chronique ; acidose métabolique des néphrites chroniques avec chute de la réserve alcaline et de la natrémie, élévation de la chlorémie et de la kaliémie. Il s'agit donc d'une expansion isotonique des espaces extracellulaires, avec rétention proportionnée d'eau et de sel.

Ce tableau peut être troublé par les traitements antérieurement subis par le malade : l'administration répétée de diurétiques mercuriels réduit le taux du chlore plasmatique, celle d'acétazolamide peut entraîner une hyponatrémie avec hypokaliémie, et l'abus de ces médications peut précipiter l'instauration d'un redoutable syndrome d'hyponatrémie par dilution chez certains cardiaques incapables de mobiliser l'eau de leurs œdèmes.

Le volume des liquides intracellulaires reste sensiblement normal, mais leur composition électrolytique se modifie : la concentration du potassium y diminue, ainsi que l'attestent le calcul des bilans potassiques (FABRE et collaborateurs, 1952) et la mesure de l'espace de diffusion du potassium radioactif (MOORE et collaborateurs, 1956). Par contre, le sodium pénètre dans les cellules, fait qui contribue à l'augmentation considérable des stocks corporels de ce cation. Tout se passe comme si chez les insuffisants cardiaques l'irrigation sanguine ralentie ne permettait plus un métabolisme normal et entravait l'extrusion active du sodium hors des cellules.

L'insuffisance d'irrigation sanguine est particulièrement nette au niveau du rein, dont le flux plasmatique est très précocement diminué, comme en témoigne la clearance de l'acide para-amino-hippurique. Le retentissement de la défaillance circulatoire sur le volume du filtrat glomérulaire varie avec le degré et l'ancienneté de la cardiopathie : normale au début, la filtration s'amenuise au fur et à mesure que progresse la décompensation cardiaque. Mais la principale perturbation fonctionnelle rénale porte sur la réabsorption des électrolytes : l'augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium contenu dans un filtrat de volume et de composition sensiblement normaux au début de la maladie, ou, tardivement, une réabsorption équivalente à celle d'un sujet normal, mais portant sur une quantité filtrée amoindrie, aboutit à une rétention sodée continue, et soustrait à la diurèse une quantité d'eau osmotiquement équivalente (HIMBERT et collaborateurs, 1956 ; BARGER, 1960).

Il est à peu près certain actuellement que le principal facteur responsable de cette exagération de la réabsorption tubulaire du sodium soit une hypersécrétion d'aldostérone déclenchée en réponse à la diminution du « volume circulant effectif » (FABRE, 1956 ; MULLER et collaborateurs, 1956 ; ROMANI, 1960). Cette réaction de l'organisme accroît certes la masse sanguine, mais elle majore d'autant le travail du cœur et risque d'en précipiter la défaillance. Il semble qu'en face de la puissante rétention sodée

déclanchée par l'aldostérone, les autres facteurs généralement invoqués pour expliquer les perturbations fonctionnelles rénales au cours de l'insuffisance cardiaque soient de peu de poids : le ralentissement circulatoire, l'hyperpression veineuse, l'hypoprotidémie et la diminution de la pression oncotique du plasma jouent certes un rôle adjuvant (HIMBERT et collaborateurs, 1956), mais la régulation hormonale reste le facteur déterminant.

L'hydrochlorothiazide n'est pas, nous l'avons vu, un antagoniste vrai de l'aldostérone. Il n'en sera pas moins capable de s'opposer à la rétention sodée entretenue par l'hypersécrétion hormonale et de provoquer une élimination accrue de sel et d'eau, réduisant d'autant la surcharge des espaces extracellulaires. Il risque, par contre, de renforcer la déperdition potassique résultant de l'hyperaldostéronisme secondaire. Enfin, s'il facilite le travail cardiaque en restreignant la masse des liquides circulants, il ne supprime pas, évidemment, l'affection responsable de la défaillance myocardique, on ne peut donc s'attendre qu'à une correction temporaire des troubles de l'équilibre hydroélectrolytique, limitée à la période d'administration du diurétique.

2°) *Application clinique.*

Nous avons retenu les observations de sept malades, cinq hommes et deux femmes, suivis à la Maison Départementale de Secours. Leur âge variait de 54 à 67 ans. Dans trois cas, il s'agissait d'une asystolie globale, consécutive à une hypertension artérielle essentielle ancienne ou à une coronarite. Dans trois autres cas, on était en présence d'une insuffisance ventriculaire droite d'origine respiratoire (« cœur pulmonaire chronique »). Dans un dernier cas, la malade était atteinte d'une maladie mitrale d'origine rhumatismale compliquée de thrombose auriculaire. Tous présentaient des œdèmes marqués, déclives, prenant le godet, localisés aux membres inférieurs dans les cas les moins sévères, réalisant un véritable tableau d'anasarque avec épanchements pleuraux et péritonéaux dans les cas les plus graves.

En plus de la surveillance clinique habituelle, comprenant la notation du poids lorsque l'état des malades le permettait, des contrôles biologiques réguliers portant sur l'état humoral (hématocrite, protidémie, résistivité plasmatique corrigée, pH, réserve alcaline, urée, électrolyte, uricémie) et sur l'élimination urinaire (urée et électrolytes) ont été effectués. Ces bilans ont été pratiqués avant traitement, puis au deuxième et au cinquième jour du traitement. Bien entendu, tous les autres examens paracliniques

pouvant aider à l'établissement du diagnostic ou à la surveillance du traitement étaient mis en œuvre : E. C. G., téléradiographie pulmonaire, etc...

Tous les malades étaient hospitalisés et recevaient un régime hyposodé, mais non désodé strict. Dans quelques cas, un supplément de deux grammes de chlorure de potassium a été adjoint au régime de malades soumis à une seconde cure d'hydrochlorothiazide, et chez qui une chute de la kaliémie avait été enregistrée lors d'un premier traitement. Toute autre médication était habituellement suspendue, y compris les tonicardiaques.

L'hydrochlorothiazide a été administré à la dose quotidienne de 200 mg en deux prises pendant huit jours dans un cas, pendant quatre jours dans quatre cas (dont deux reçurent deux cures successives) et à la dose de 50 mg par jour durant quatre jours dans les deux derniers cas qui reçurent chacun deux traitements.

RÉSULTATS.

— *Tolérance.* - Elle fut, dans l'ensemble, excellente. Le seul incident noté concerne une obèse hypertendue et asystolique, présentant un syndrome œdémateux sévère avec épanchements pleural et péritonéal. Cette malade reçut 200 mg d'hydrochlorothiazide pendant huit jours, à la fin desquels elle développa un syndrome clinique évoquant l'hypokaliémie : paresthésies, asthénie, nausées, vomissements, constipation. Le bilan humoral traduisait effectivement une alcalose hypochlorémique hypokaliémique : pH à 7,55, réserve alcaline à 51 volumes, natrémie : 132 mEq ; kaliémie, 2,9 mEq ; chlorémie, 86 mEq/l. Le tout rentra rapidement dans l'ordre à l'arrêt du traitement.

Ce fait nous a incité à n'employer l'hydrochlorothiazide à dose maxima efficace (200 mg par jour) qu'en cures courtes de quatre jours : on observe encore régulièrement une diminution de la kaliémie au cinquième jour, mais qui reste sans traduction clinique chez la plupart des insuffisants cardiaques (nous verrons qu'il n'en est pas de même pour les œdèmes d'autres étiologies). On ne doit pas oublier que cette hypokaliémie est susceptible de renforcer les effets toxiques de la digitale : une surveillance attentive est donc indispensable si l'on ne suspend pas les tonicardiaques au cours d'un traitement par les diurétiques benzothiaziniques.

Nous ne pouvons affirmer que la réduction de la posologie soit une garantie absolue contre la survenue de tels incidents : nous avons déjà remarqué (page 94) que l'abaissement de la kaliémie était pratiquement superposable pour deux groupes de malades recevant l'un 200 mg et l'autre 50 mg d'hydrochlorothiazide par jour.

— *Syndrome œdémateux.* - La diminution des œdèmes est attestée par la réduction du poids des malades, allant de 0,5 à 4,5 kg en cinq jours. Dans quelques cas, il faut mettre en œuvre une seconde cure pour obtenir l'assèchement complet des épanchements. Sur nos sept malades, nous avons obtenu quatre excellents résultats, dont deux dès le premier traitement et deux après le second traitement. Un résultat est resté incomplet, en dépit d'une amélioration importante. Dans deux cas enfin, les œdèmes ne furent pratiquement pas influencés par deux cures successives d'hydrochlorothiazide à la dose de 50 mg par jour. Il s'agissait d'un cas d'asystolie globale associée à une coronarite, avec anasarque impressionnant (œdèmes remontant jusqu'à l'ombilic, épanchement pleural se reproduisant extrêmement rapidement, insuffisance mitrale fonctionnelle : observation BREN...) et d'un cas de thrombose auriculaire au cours d'une maladie mitrale. Dans ces deux cas, la diurèse fut peu augmentée par le diurétique, et surtout la natriurèse qui était pratiquement nulle avant le traitement resta très basse, tandis que la kaliurie s'élevait. Cette rétention sodée incoercible évoque la possibilité d'un hyperaldostéronisme secondaire ; aussi avons-nous fait précéder, chez la malade PAI..., la seconde cure d'hydrochlorothiazide par l'administration de deltacortisone (40 mg par jour durant quatre jours). Ceci permit effectivement d'agir plus efficacement sur la diurèse, qui passa de 500 ml à 1 250 ml par jour tandis que la natriurèse, rigoureusement nulle antérieurement, s'élevait à 93 mEq/24 heures. Mais ce résultat resta nettement insuffisant, diurèse et natriurèse revinrent à leurs valeurs initiales dès le lendemain de l'arrêt de l'hydrochlorothiazide, nous comptons donc ce cas parmi les échecs thérapeutiques.

— *Insuffisance cardiaque.* - Les signes fonctionnels régressent parallèlement à l'assèchement des œdèmes : la dyspnée s'estompe, les crises pseudo-asthmiques et les douleurs précordiales s'espacent. A l'examen, on constate un nettoyage des champs pulmonaires et une disparition des épanchements, ainsi qu'une diminution de l'hépatomégalie. Mais les lésions cardiaques organiques ne sont pas modifiées pour autant, et nous n'avons

noté aucune modification électrocardiographique — les signes d'ischémie conservent la même intensité, la fréquence des extrasystoles est sensiblement identique et, fait curieux, nous n'avons mis en évidence dans cette série de sept malades aucun signe électrocardiographique d'hypokaliémie, en dépit d'un abaissement parfois important de cette valeur.

Cette amélioration fonctionnelle a été obtenue dans cinq cas sur sept, seuls les deux malades, dont les œdèmes se sont montrés réfractaires, ne purent être soulagés. Aucune aggravation n'a été enregistrée.

Nous devons noter à part une amélioration électrocardiographique transitoire dont il n'est pas certain que le traitement par l'hydrochlorothiazide soit la cause déterminante : notre malade DAR... présentait de nombreuses extrasystoles ventriculaires soit en salves, soit bigémisées, qui disparurent à la fin d'une première cure diurétique, bien que les œdèmes n'aient que partiellement régressé. Dix jours plus tard, à la fin de la seconde cure, alors que l'assèchement des œdèmes avait été obtenu, les extrasystoles étaient réapparues presque aussi nombreuses qu'avant traitement. Cette observation doit être rapprochée des constatations de PINÈS et collaborateurs (1958), pour qui le chlorothiazide serait capable, par son action hypokaliémisante, de modifier l'excitabilité myocardique et de rendre moins apparents les signes de digitalisation. Nous notons effectivement une chute importante de la kaliémie de notre malade, qui, lors de la première cure, passe de 5,0 à 3,4 mEq/l. Mais lors de la seconde cure, un nouvel abaissement de la kaliémie s'observe, de 3,6 à 3,2 mEq/l, tandis que réapparaissent les extrasystoles. Le taux plasmatique du potassium n'est donc pas le facteur déterminant de cette amélioration transitoire, et l'action directe de l'hydrochlorothiazide ne peut être retenue, puisque les extrasystoles réapparaissent sous traitement. Sans doute le rapport entre les concentrations intra et extracellulaires de potassium importe-t-il plus que les valeurs absolues de ces concentrations, mais nous ne disposons actuellement d'aucun moyen suffisamment précis de détermination du potassium intracellulaire pour qu'une telle étude puisse être entreprise en clinique.

— *Etat général.* - Son amélioration concorde avec celle de l'insuffisance cardiaque : l'appétit et le sommeil reviennent, les troubles psychiques, somnolence, anxiété, s'estompent au fur et à mesure que le myocarde retrouve son efficacité. Il peut même arriver (observation DAR...) que les malades reprennent du poids, alors que leurs œdèmes continuent à s'assécher, ce qui traduit

bien la restauration tissulaire qui fait suite à l'amélioration des conditions circulatoires. Une telle constatation recoupe les observations de TRICOT et collaborateurs (1960) qui enregistrent également des reprises de poids, alors que les espaces extracellulaires de leurs malades continuent à se vider.

Nous n'avons noté aucune aggravation de l'état général dans cette courte série, même lorsqu'aucune amélioration des œdèmes n'a été obtenue.

— *Diurèse et électrolytes urinaires.* - Chez la plupart de nos malades, la diurèse oscillait, avant traitement, autour de 500 ml par 24 heures. Seuls deux sujets sur sept dépassaient ce chiffre de façon persistante (BRE..., 1 500 ml ; ROY..., 2 000 ml). Sous l'action de l'hydrochlorothiazide, la quantité d'urine éliminée passe chez quatre malades à près de 2 000 ml au second jour du premier traitement, du second traitement pour une cinquième malade. Pour les autres malades, la diurèse reste inchangée.

La natriurèse s'élève dans six cas sur sept, un seul malade (DAR...) n'accuse aucune perte sodée au cours du traitement, bien que ses œdèmes régressent totalement. Mais les valeurs absolues de la natriurèse des 24 heures varient largement d'un sujet à l'autre, et l'élimination sodée maxima, qui se situe vers les second et troisième jours de traitement, va de 0 (DAR...) à 312 mEq/24 heures (PAR...).

La kaliurèse varie assez souvent en raison inverse de la natriurèse : alors que le sodium urinaire s'élève considérablement au début du traitement, l'élévation de la kaliurèse reste assez modeste. Puis, en fin de traitement, alors que l'action natriurétique paraît s'épuiser, on observe une nette augmentation de la quantité de potassium éliminée. Chez les sujets dont l'élimination sodée restera nulle, la kaliurèse s'élève d'emblée (DAR...). Il existe donc une sorte de balancement entre natriurèse et kaliurèse.

L'élimination des chlorures peut atteindre des chiffres considérables, supérieurs même à la somme des milliéquivalents de sodium et de potassium. Il est possible que le déséquilibre entre anions et cations soit comblé par une élimination accrue d'ions ammonium ; certains auteurs ont en effet observé l'augmentation de l'activité glutaminasique de coupes de rein soumises « in vitro » à l'action des diurétiques benzothiadiaziniques.

— *Équilibre plasmatique.* - Nous n'avons noté qu'un cas d'alcalose franche, avec pH s'élevant à 7,65 et réserve alcaline à

78 volumes, tandis que le taux des chlorures plasmatiques descendait jusqu'à 2,68 g/l (observations PAR...). Cette alcalose fut secondaire à une déperdition chlorée extrêmement intense, mais ne s'accompagna pas d'hypokaliémie et resta cliniquement muette.

La natrémie est restée assez stable (les oscillations autour de la valeur initiale ne dépassent 10 mEq que dans un seul cas), mais la kaliémie subit une baisse quasi constante, pouvant aller jusqu'à près de deux milliéquivalents par litre de plasma, mais qui ne s'est traduite cliniquement que dans le cas DEB...

Le taux de l'urée sanguine s'élève modérément chez un malade lors de la première cure d'hydrochlorothiazide, et lors de la seconde cure chez un autre (0,26 g/l à 0,45 g/l dans le premier cas, 0,24 à 0,38 g/l dans le second), tandis qu'il s'abaisse ou reste inchangé chez les autres sujets. Les variations de l'uricémie, enfin, sont insystématisables sur ce petit groupe d'observations.

— *Durée de l'amélioration obtenue.* - Le mieux-être noté chez les malades qui ont répondu favorablement au traitement survit peu à l'interruption de la thérapeutique. Ceci est dû certes à la persistance de la cause de l'insuffisance cardiaque, mais parfois aussi à un phénomène de « rebond » : la rétention sodée réapparaît alors aussitôt suspendue l'administration d'hydrochlorothiazide, les urines ne contiennent plus que des traces de sodium et la diurèse chute verticalement, tandis que la kaliurèse augmente modérément. Cette situation évoque, comme nous l'avons déjà signalé, une hypersécrétion réactionnelle d'aldostérone, fait qui a pu être vérifié par VEYRAT et collaborateurs (1959) et par ROMANI (1960). Un effet identique a été noté par MULLER, RIONDEL et collaborateurs (1956), lors de l'instauration d'un régime désodé strict chez les insuffisants cardiaques : un tel traitement a de bons effets chez les sujets capables de mobiliser leurs œdèmes de façon à compenser les variations de la masse sanguine consécutives à la déplétion sodée, sinon on assiste à une élévation importante et immédiate de la sécrétion d'aldostérone qui renforce le cercle vicieux de la réabsorption tubulaire du sodium.

— *Comparaison avec les autres traitements diurétiques.* - Chez deux de nos malades qui répondirent favorablement à l'hydrochlorothiazide, des traitements par la mercaptomérine ou par l'acétazolamide n'avaient antérieurement produit aucune amélioration. Par contre, dans les cas où l'hydrochlorothiazide, donné à la dose de 50 mg par jour, s'avéra insuffisamment efficace, l'hygroton permit une fois d'obtenir une fonte remarqua-

ble des œdèmes, mais au prix d'une sévère hypokaliémie, tandis que l'autre cas résistait à tous les diurétiques et que, seules, les ponctions répétées d'épanchements pleuraux s'avérèrent capables de restaurer temporairement la diurèse.

CONCLUSIONS.

Notre expérience clinique de l'hydrochlorothiazide, quoique limitée, nous permet cependant d'affirmer que ce médicament présente un intérêt de tout premier plan dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : son efficacité au moins égale à celle des diurétiques mercuriels, largement supérieure à celle de l'acétazolamide, jointe à sa facilité d'administration par voie orale, à son activité indépendante de l'équilibre acido-basique, persistante en cure prolongée, son absence de toxicité, en font un médicament de choix, probablement appelé à remplacer les diurétiques utilisés jusqu'ici. Il est possible que l'on préfère encore, en cas d'urgence, un diurétique injectable tel qu'un dérivé organo-mercuriel, dont l'action débutera rapidement et qui, de plus, se montrera susceptible de diminuer les pressions du cœur droit. Cette supériorité n'est que temporaire : une forme d'hydrochlorothiazide injectable par voie intraveineuse vient d'être commercialisée dans les pays anglo-saxons. Son action sur les cavités droites n'a cependant pas encore été vérifiée. Rappelons que l'hydrochlorothiazide ayant un mécanisme d'action propre peut superposer ses effets à ceux des autres catégories de diurétiques et que l'on a vu des malades qui ne répondaient ni aux dérivés organo-mercuriels, ni aux dérivés benzothiadiaziniques utilisés séparément, présenter une diurèse satisfaisante sous l'effet des deux diurétiques employés simultanément (FORD, 1957 ; FORD et collaborateurs, 1958).

b) Œdèmes d'origine hépatique. Cirrhose ascitique.

Cette fois encore, l'emploi de l'hydrochlorothiazide se fera à titre de médication purement symptomatique, sans aucune prétention étiologique : le seul effet recherché sera la normalisation d'espaces extracellulaires surchargés de liquides et d'électrolytes, d'autres moyens thérapeutiques devront être mis en œuvre contre l'insuffisance hépatique ou pour lutter contre les causes de l'hypertension portale.

1) *Justification biologique. Les perturbations du métabolisme hydroélectrolytique au cours des affections hépatiques.*

L'étude de ces perturbations a fait l'objet d'importants travaux depuis quelques années, tant de la part des auteurs français (CACHERA, DARNIS, BÉNARD, CATTAN, VESIN, FAUVERT) que de nombreux auteurs étrangers. Il semble que l'accord soit général sur les conclusions suivantes :

Le volume des liquides extracellulaires augmente précocement chez les cirrhotiques, même à la période préascitique, et avant que les œdèmes ne soient cliniquement apparents. Cette expansion porte principalement sur les liquides interstitiels, mais le volume plasmatique augmente également, d'autant plus que la défaillance hépatique s'aggrave. Ces résultats sont obtenus non seulement avec les méthodes de marquage des protéines plasmatiques (Bleu Evans, sérum - albumine marquée par l'iode 131), dont la valeur est controversée chez les cirrhotiques en raison de leur hyperperméabilité capillaire, mais aussi en utilisant les hématies marquées (FAUVERT, 1955). L'augmentation de la masse sanguine porte essentiellement sur le plasma, peu sur les hématies, ce qui pourrait partiellement expliquer l'anémie des cirrhotiques.

La composition du plasma est d'autant plus modifiée que les altérations hépatiques sont plus prononcées. L'hypoalbuminémie est quasi-constante, traduisant la diminution du capital protidique circulant, et non pas seulement la dilution d'une quantité normale d'albumine dans un volume plasmatique accru. La pression oncotique du plasma est donc diminuée, ce qui peut expliquer une part des troubles fonctionnels rénaux des cirrhotiques.

La natrémie, sensiblement normale au début de l'atteinte hépatique, s'abaisse lorsqu'apparaît l'ascite ; elle serait d'autant plus basse que la reproduction de l'ascite serait plus rapide, mais peut-être faut-il voir là un effet de la répétition des paracentèses. La kaliémie est normale ou basse. La pression osmotique plasmatique enfin, traduite par l'abaissement cryoscopique, diminue lorsque la maladie entre dans la phase ascitique de son évolution. On assiste donc à une expansion hypotonique des liquides extracellulaires.

Le volume des liquides intracellulaires, mesuré à l'aide de l'antipyrine (BENARD et collaborateurs, 1953) ou de l'eau lourde (GILDER et collaborateurs, 1954) reste normal. Par contre, les

réserves potassiques corporelles diminuent, tandis que l'espace de diffusion du sodium radioactif augmente (AIKAWA et collaborateurs, 1953). Il est possible que le sodium entre en proportions plus importantes dans les cellules.

Les troubles urinaires des cirrhotiques sont, depuis longtemps, connus des cliniciens : oligurie, nycturie, opsiurie font partie du tableau classique de la cirrhose de Laënnec. L'élimination des électrolytes est profondément modifiée. A la période ascitique, la natriurèse est habituellement inférieure à 10 mEq/24 heures, tandis que la kaliurèse s'élève à 50 et même 100 mEq/jour. La chlorurèse correspond sensiblement à la somme des cations $\text{Na} + \text{K}$. Par contre, la concentration uréique urinaire peut rester satisfaisante.

Les résultats des épreuves fonctionnelles rénales sont encore controversés. La filtration glomérulaire serait normale au début de la maladie, puis diminuerait au fur et à mesure de l'évolution. La pression s'élève à l'intérieur des veines rénales lorsque le développement de l'ascite augmente la pression intra-abdominale, et le flux plasmatique rénal diminue en conséquence — d'autant plus que la tension artérielle des cirrhotiques est généralement basse. Mais la perturbation fonctionnelle de loin la plus importante, de par ses conséquences sur l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme, est l'augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium, rendue plus efficace encore par la réduction de la quantité de sodium filtrée (le filtrat correspond à un volume moindre de plasma de teneur en sodium plus basse).

Un certain nombre de facteurs ont été tenus pour responsables de ces perturbations fonctionnelles rénales. L'importance des altérations hémodynamiques est diversement appréciée ; sans doute interviennent-elles dans la régulation de la filtration glomérulaire. Peut-être jouent-elles également un rôle dans l'augmentation de la réabsorption du sodium ? Il semble plus probable que cette dernière perturbation doive son origine à des influences de nature hormonale : elle n'est pas limitée au domaine rénal, en effet, car la sécrétion sudorale des cirrhotiques présente exactement les mêmes altérations que l'élimination urinaire, avec une disparition quasi-totale du sodium (EISENMENGER, 1950). L'hormone anti-diurétique post-hypophysaire, mise en cause par GILBERT-DREYFUS (1950) et dont l'augmentation a été mise en évidence chez les cirrhotiques par CAROIT (1953) ne peut guère être retenue : son action sur l'excrétion électrolytique est trop peu importante, ainsi que nous l'avons déjà vu. De même les œstrogènes peuvent-

ils être responsables d'une rétention d'eau et de sodium, au demeurant fort limitée.

De nombreux arguments plaident, par contre, en faveur du rôle primordial joué par l'aldostérone dans la formation et l'entretien des œdèmes des cirrhotiques, dont l'ascite n'est qu'une localisation particulière favorisée par l'hypertension portale et l'augmentation de la perméabilité des capillaires hépatiques. Cette hormone est, en effet, celle qui renforce le plus puissamment la réabsorption tubulaire du sodium, tout en favorisant une élimination accrue de potassium, et de nombreux travaux concordants confirment l'augmentation pratiquement constante de sa sécrétion chez les cirrhotiques, les taux les plus élevés se rencontrant dans les cas les plus graves, où l'ascite se reproduit avec une alarmante rapidité et où la rétention sodée est à peu près totale (LUETSCHER, MACH, FABRE, WOLFF, CATTAN et VESIN, TRUNIGER, etc...). Nous n'insisterons pas ici sur les causes de cet hyperaldostéronisme secondaire des cirrhotiques : la régulation de la sécrétion de l'aldostérone chez le sujet normal n'est pas encore entièrement élucidée, le mécanisme de son contrôle en pathologie reste donc hypothétique. Disons simplement que la séquestration d'une importante fraction des milieux extracellulaires dans la cavité péritonéale, aux dépens du reste de l'organisme, l'hypotension sus-hépatique ou l'hypotonicité plasmatique pourraient expliquer l'entretien de l'hypersécrétion d'aldostérone.

Les conséquences de cette hypersécrétion nous sont, par contre, plus familières : rétention sodée, fuite potassique, expansion des espaces extracellulaires. Un point reste cependant obscur chez les cirrhotiques : pourquoi, en dépit de la rétention sodée intense, la natrémie reste-t-elle basse ? Faut-il attribuer ce fait à la pénétration du sodium dans les cellules ? Ou à la déplétion électrolytique résultant de paracentèses répétées ? Aucune explication pleinement satisfaisante n'a encore été proposée.

L'hydrochlorothiazide interviendra, dans ce contexte, en s'opposant à la rétention tubulaire du sodium et en accroissant secondairement la diurèse. Les espaces extracellulaires se libéreront peu à peu de leurs excédents d'eau et d'électrolytes. Mais l'action kaliurétique des dérivés benzothiadiaziniques peut présenter ici un sérieux inconvénient, en raison de la fréquence d'un abaissement initial de la kaliémie, et surtout de la diminution importante du potassium échangeable total des cirrhotiques : en se surajoutant à l'augmentation de l'élimination potassique dont est responsable l'hyperaldostéronisme, cet effet secondaire indé-

sirable de l'hydrochlorothiazide et de ses analogues est susceptible d'aggraver la déplétion potassique et de provoquer des incidents thérapeutiques peu souhaitables chez des malades fragiles. Une surveillance attentive de l'équilibre électrolytique sera donc indispensable en cours de traitement.

2) *Applications cliniques.*

Six malades, un homme et cinq femmes, présentant des œdèmes d'origine hépatique, reçurent un ou plusieurs traitements par l'hydrochlorothiazide. Leur âge allait de 54 à 65 ans. Dans cinq cas, les malades présentaient une cirrhose hépatique parvenue au stade ascitique, associée à un ictère de type rétionnel dans un cas. Une dernière malade, éthylique, se trouvait en période précirrhotique et présentait des œdèmes malléolaires, sans ascite. Une lithase vésiculaire venait, chez elle, aggraver l'atteinte hépatique toxique.

Le mode de surveillance clinique et biologique fut superposable à celui déjà décrit dans le paragraphe consacré à l'insuffisance cardiaque. Le recueil précis des urines ne put être effectué dans un cas (malade incontinente), tandis que des difficultés de prélèvement rendirent impossible la répétition des contrôles plasmatiques dans un second cas.

Durant le traitement par l'hydrochlorothiazide, la plupart des malades furent laissés à un régime modérément désodé, une seule fois (observation GUE...) fut instauré un régime désodé strict. Trois fois (observations AUF..., DEM..., GUE...) un supplément de deux grammes de chlorure de potassium vint compléter l'apport alimentaire au cours du traitement. Les médications lipotropes et hépatoprotectrices, vitaminothérapie, extraits hépatiques, perfusions glucidiques, furent poursuivies sans aucun changement pendant l'administration du diurétique de façon à ne pas perturber les valeurs de contrôle.

Dans quatre cas (observations AUF..., DOY..., NIC..., GUE...), la posologie de l'hydrochlorothiazide fut fixée à 200 mg par jour en deux prises, durant quatre jours. Un malade (DEM...) reçut 150 mg d'hydrochlorothiazide par jour durant quatre jours, tandis que, pour une dernière malade (LIEU...), la dose quotidienne fut ramenée à 50 mg, mais l'administration fut poursuivie pendant six jours.

RÉSULTATS.

— *Tolérance.* - Lors d'une première cure courte de quatre jours, l'hydrochlorothiazide fut bien supporté cliniquement. Biologiquement, par contre, on note une tendance à l'alcalose hypochlorémique hypokaliémique bien plus prononcée et plus fréquente que chez les insuffisants cardiaques. Le taux du potassium plasmatique, en particulier, atteint parfois des chiffres extrêmement bas, inférieurs à 3 mEq/l., même chez les sujets recevant un supplément quotidien de chlorure de potassium.

Lors d'une seconde cure, une de nos malades développa un syndrome hypokaliémique clinique et biologique important, en dépit de l'administration intra-veineuse de sels de potassium entreprise à titre préventif dès le début du traitement par l'hydrochlorothiazide (observation GUE...). Asthénie et fatigabilité, tremulation, troubles digestifs (diarrhée) firent pratiquer un électrocardiogramme. L'enregistrement confirma la possibilité de perturbations électrolytiques, en mettant en évidence une repolarisation isoélectrique, de type métabolique, du myocarde. Le bilan sanguin témoignait alors d'une hémococoncentration par perte d'eau et d'électrolytes (élévation de la protéidémie et de l'hématocrite, abaissement de la résistivité corrigée en cours de traitement) et d'une alcalose hypokaliémique (pH 7,55, réserve alcaline 69 volumes pour 100, potassium plasmatique 1,7 mEq/l). Tout rentra dans l'ordre avec la cessation du traitement, et cet épisode hypokaliémique ne laissa aucune séquelle en dépit de son importance.

Nous n'avons, sur cette courte série, enregistré aucune tendance au coma hépatique, même chez un sujet entré au service en état de précoma (DEM...). D'autres auteurs ont, par contre, insisté sur la possibilité d'une telle complication au cours du traitement des cirrhotiques par les diurétiques benzothiadiaziniques. Selon S. SHERLOCK (1959), cet incident ne surviendrait que chez des sujets ayant déjà présenté des épisodes de précoma dans leurs antécédents et doit être particulièrement suspecté lorsque le diurétique déclenche une élimination urinaire profuse. Les troubles électro-encéphalographiques sans traduction clinique seraient plus fréquents encore. La pathogénie de cette complication n'est pas encore élucidée. Il semble cependant que l'on puisse mettre hors de cause les troubles de l'ammoniogénèse, bien que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique soient susceptibles de bloquer l'utilisation périphérique de l'ammoniaque. La responsabilité de l'hypokaliémie est plus généralement retenue, car l'ad-

ministration de potassium fait rapidement régresser tous les troubles.

Quoiqu'il en soit, une surveillance attentive des cirrhotiques est indispensable en cours de traitement, et l'administration systématique de suppléments de sels de potassium est recommandée chez cette catégorie de malades. Il ne semble pas que la fréquence et l'importance de l'hypokaliémie soient en rapport avec la dose quotidienne d'hydrochlorothiazide : notre malade GUE... avait, certes, reçu un traitement à dose maxima efficace (200 mg/24 heures), mais S. SHERLOCK a vu un de ses malades présenter un épisode de coma hépatique alors que la posologie était de 50 mg par jour.

— *Action sur l'ascite et sur les œdèmes.* - Les résultats obtenus chez les cirrhotiques sont nettement moins satisfaisants que chez les insuffisants cardiaques. Sur six malades, trois améliorations sont enregistrées : l'une concerne une malade pré-cirrhotique dont les œdèmes malléolaires régressent complètement dès la première cure d'hydrochlorothiazide, les deux autres malades voient leur ascite et leurs œdèmes s'assécher dès la première cure pour l'un, lors d'une deuxième cure pour l'autre. Ces bons résultats s'accompagnent d'une perte de poids parfois considérable (8 kg en cinq jours dans le cas DEM...). Dans deux cas, l'amélioration persistera assez longtemps (l'un subit une cholangiectomie pour lithiase vésiculaire sans présenter de reprise de ses œdèmes, l'autre ne fut revu qu'un an plus tard, pour un retour de l'ascite et des œdèmes).

Dans un cas, on ne peut obtenir qu'une stabilisation temporaire de l'ascite, qui ne survit guère à l'arrêt du traitement. Dans deux cas enfin, l'administration d'hydrochlorothiazide n'affecte en rien la progression de l'ascite ou des œdèmes, et les paracentèses doivent être poursuivies au même rythme qu'antérieurement.

— *Etat général.* - Son amélioration est parallèle à la régression des œdèmes et de l'ascite. Rappelons cependant que les résultats les plus spectaculaires, avec fonte rapide des œdèmes et diurèse abondante sont aussi ceux qui prédisposent le plus au coma hépatique.

— *Diurèse et électrolytes urinaires.* - La plupart de nos malades présentaient une oligurie accentuée (diurèse de contrôle inférieure à 500 ml/24 heures dans trois cas, à 1 000 ml/24 heures dans un autre, un seul cas élimine régulièrement entre 1 500 et 2 000 ml/24 heures). L'administration d'hydrochlorothiazide pro-

voque dans tous les cas, sauf un, une augmentation du volume des urines des vingt-quatre heures, qui peut devenir considérable (DEM... 3 500 ml, GUE... 3 300 ml). Dans le cas GUE..., la première cure n'eut pas d'influence sur l'élimination aqueuse, tandis que la seconde entraîna une diurèse profuse. Il en est de même dans le cas NIC..., où le volume des urines ne dépassera pas 500 ml lors de la première cure, mais atteindra 1 000 ml lors du traitement suivant.

La natriurèse de contrôle, inférieure à 10 mEq/24 heures, confirme la rétention sodée intense qui affecte les cinq malades pour lesquels le recueil des urines put être effectué. Sous l'effet du traitement, on observe deux fois une élimination de sodium supérieure à 150 mEq/24 heures. Dans deux autres cas, l'élimination sodée reste modeste, le chiffre maximum atteint reste entre 70 et 90 mEq/24 heures, et encore ce chiffre n'est-il obtenu, dans l'un de ces cas, que lors d'un second traitement, le premier n'ayant absolument pas influencé la natriurèse. Dans un cas enfin, aucune élévation de l'élimination sodée ne se manifeste.

La kaliurèse oscille, avant traitement, entre 20 et 40 mEq/24 heures. Dans quatre cas, elle reste inférieure à 60 mEq/24 heures, ne s'élevant guère que de 15 mEq au-dessus du chiffre de départ, lors d'une première cure. Chez l'un de ces malades, elle atteindra 114 mEq lors d'une seconde cure d'hydrochlorothiazide, tandis qu'elle s'élèvera d'emblée à cette valeur dans le cas LIEU...

Il n'y a pas de concordance étroite entre l'élimination aqueuse et l'excrétion des électrolytes, une excrétion sodée relativement modérée pouvant accompagner une abondante diurèse (observation DEM...) et se traduire par un excellent résultat clinique, et inversement, une excrétion apparemment satisfaisante de sodium pouvant n'avoir qu'une médiocre traduction clinique et diurétique (observation AUF...).

— *La durée de l'effet natriurétique* est plus importante, de ce point de vue, que sa valeur absolue : tous les cas où la natriurèse s'annula dès la cessation du traitement, ou même ne fut pas influencée, correspondent soit à de médiocres résultats cliniques, soit à des échecs thérapeutiques. Par contre, la persistance d'une natriurèse supérieure aux chiffres de contrôle, une fois l'administration d'hydrochlorothiazide suspendue, est d'un excellent pronostic (observations DEM..., DOY...) : tout se passe comme si la déplétion des milieux extracellulaires, une fois initiée par le diurétique, se poursuivait d'elle-même.

— *Equilibre plasmatique.* - Les indices d'hémoconcentration varient assez peu : l'hématocrite est stable et la protidémie, initialement située dans le domaine des valeurs normales basses, ou même franchement abaissée, s'élève inconstamment en cours de traitement. La résistivité plasmatique corrigée, par contre, subit une baisse constante allant de 10 à 30 mEq/l., soit de 3 à 10 pour 100 de la valeur initiale.

Le pH plasmatique est resté assez stable dans cette série de malades.

La réserve alcaline varie généralement en sens inverse de la chlorémie et tend à s'élever lorsque la déperdition chlorée s'accroît.

La natrémie, mesurée au cours de sept traitements effectués chez cinq malades, est, en fin de cure, six fois inférieure ou égale au chiffre de départ. La différence entre les deux valeurs atteint près de 30 mEq dans le cas DEM... où la natrémie initiale était élevée, mais elle a une valeur moyenne de 9 mEq/l. pour l'ensemble des observations.

La kaliémie est constamment, en fin de cure, inférieure ou égale aux chiffres de départ. L'abaissement moyen, sur un groupe de sept bilans de cure relevés chez cinq malades, est de 0,9 mEq/l., et son domaine de variation s'étend de 0 à 1,8 mEq. Il n'y a pas de relation entre la valeur de départ et la chute de la kaliémie en cours de traitement : un abaissement important peut s'observer, que le chiffre initial soit bas ou élevé. Une première cure ne semble pas prédisposer les malades à une déperdition potassique plus importante lors d'un traitement ultérieur, les kaliémies les plus basses ont été observées dès les premières cures.

La chlorémie, enfin, s'abaisse inconstamment en cours de traitement, et les différences entre les chiffres de début et de fin de cure sont faibles (0,20 g/l au maximum, soit 6 mEq/l.).

Le taux de l'urée sanguine reste pratiquement inchangé et l'uricémie tend à s'élever chez les deux malades où son évolution a été suivie.

— *Comparaison avec les autres traitements diurétiques.* - Chez l'une de nos malades (GUE...), les injections de mercaptomérine n'avaient entraîné aucune amélioration clinique, tandis que deux cures d'hydrochlorothiazide suffirent à assécher l'ascite et les œdèmes.

Dans le cas LIEU..., où l'emploi de l'hydrochlorothiazide aboutit à un échec, l'administration d'hygroton reste également inefficace. Dans le cas NIC..., enfin, qui est lui aussi classé parmi nos échecs, un traitement prolongé par la delta-cortisone ne permit pas d'obtenir de meilleurs résultats.

CONCLUSIONS.

Sous réserve d'une surveillance clinique et biologique attentive, l'emploi de l'hydrochlorothiazide est susceptible d'améliorer les conditions de vie d'un cirrhotique sur deux, permettant d'obtenir l'assèchement de l'ascite et des œdèmes par un traitement par voie orale, sans recourir à un régime désodé strict d'application difficile chez ces malades anorexiques. La prévention des accidents d'hypokaliémie est impérative : les effets de l'adjonction de suppléments de potassium au régime devront être vérifiés par un contrôle para-clinique attentif, comprenant, certes, des bilans sanguins répétés, mais aussi une surveillance électrocardiographique et, éventuellement, électro-encéphalographique. L'hydrochlorothiazide ne devra être prescrit qu'en cures courtes, et son administration sera suspendue si l'on n'observe pas d'élévation de la natriurèse en début de traitement. De même, l'abaissement de la kaliémie au-dessous de 3 mEq/l. doit faire arrêter le traitement et augmenter les suppléments de potassium jusqu'à restauration d'un taux normal.

c) Place de l'hydrochlorothiazide dans le traitement des néphropathies œdémateuses.

L'emploi des diurétiques, longtemps contre-indiqué au cours des affections rénales, y a acquis droit de cité depuis que sont apparus ces agents absolument atoxiques que sont les dérivés benzothiadiaziniques. Un certain nombre de considérations théoriques et pratiques le justifient.

1) *Intérêt des diurétiques dans le traitement des affections rénales.*

Il était tentant de mettre à profit l'action natriurétique puissante des nouveaux diurétiques sulfamidés au cours des rétentions hydro-électrolytiques d'origine rénale, qu'il s'agisse d'œdèmes modérés accompagnant une glomérulonéphrite aiguë ou chronique, ou de syndrome néphrotique, quelle qu'en soit l'origine. Ces

états se caractérisent, en effet, par une expansion des espaces extra-cellulaires portant essentiellement sur les liquides interstitiels, mais pouvant également affecter le volume plasmatique (JAHRMARKER, 1959). L'espace de diffusion du sodium radioactif est augmenté, tandis que celui du potassium diminue (GRIBETZ et collaborateurs, 1954). Le taux des électrolytes plasmatiques reste sensiblement normal tant que l'insuffisance rénale n'est pas trop accentuée, l'acidose n'apparaissant guère qu'en fin d'évolution.

Mais un certain nombre de questions préalables se posent : ne risque-t-on pas de créer des altérations rénales supplémentaires ? Et si le traitement est réellement inoffensif, sera-t-il en mesure d'agir sur un organe au fonctionnement amoindri ? Quelles seront, enfin, les indications d'un tel traitement ?

Il est facile de répondre à la première question : les essais de toxicité effectués chez l'animal sont démonstratifs, et tout particulièrement dans le cas de l'hydrochlorothiazide, la marge thérapeutique est exceptionnellement large. Nous avons cependant entrepris une vérification de ce fait chez un groupe d'hypertendus recevant un traitement diurétique continu. Nos constatations seront détaillées dans un prochain chapitre consacré au traitement de l'hypertension artérielle par l'hydrochlorothiazide, mais nous pouvons dire, dès maintenant, qu'après une moyenne de huit jours d'observation, nous n'avons noté aucune altération du fonctionnement rénal qui soit directement imputable au traitement.

La réponse à la seconde question est plus hasardeuse, en raison des nombreux facteurs susceptibles d'intervenir sur l'élimination rénale au cours des néphropathies.

Il est bien évident que les altérations organiques peuvent entraîner des perturbations fonctionnelles (BRUCK et collaborateurs, 1954, EDER et collaborateurs, 1954). Une atteinte glomérulaire diminuera le volume du filtrat, donc la quantité de substance parvenant aux tubes rénaux : si ceux-ci ont conservé leur capacité fonctionnelle, la réabsorption de certains éléments, tel le sodium, peut être quasi-totale. Mais il est possible de démontrer que la réabsorption tubulaire de ce cation est non seulement conservée, mais accrue chez les insuffisants rénaux : chez des malades dont la filtration glomérulaire était fortement abaissée, REUBI (1959) a constaté que, sous l'influence du chlorothiazide, la proportion réabsorbée du sodium filtré s'abaissait de 99,5 % — sa valeur avant traite-

ment — à 40 % et moins, tandis que chez le sujet normal la réabsorption ne s'abaisse que de quelques unités pour cent sous l'action du diurétique.

Ce déséquilibre glomérulo-tubulaire modifie également l'élimination d'autres substances : REUBI observe que, sous l'action du chlorothiazide, la kaliurèse reste basse chez les sujets à filtration glomérulaire diminuée, tandis qu'elle peut atteindre des chiffres élevés lorsque le filtrat se rapproche des valeurs normales.

Quoiqu'il en soit, ces observations montrent que les diurétiques benzothiadiaziniques conservent leur activité même lorsque la fonction glomérulaire est perturbée, mais il est bien évident que, plus la quantité de sodium filtrée est réduite, moins le rein sera susceptible d'en éliminer, même si une proportion plus élevée de la réabsorption tubulaire est inhibée par le diurétique.

Dans les néphropathies tubulaires par atteinte toxique, l'action des diurétiques est bien incapable de s'exercer, puisqu'ils n'interviennent qu'en modifiant les fonctions tubulaires, et que celles-ci sont totalement abolies. Il ne semble pas, d'ailleurs, que l'on ait tenté un tel traitement.

Un certain nombre de facteurs extra-rénaux viennent, au cours des néphropathies, superposer leur action à celle des altérations rénales organiques ou fonctionnelles. Leur importance respective varie selon l'affection en cause, et pour une même maladie, selon le stade évolutif. Citons la pression oncotique du plasma, qui joue un rôle extrêmement important au cours des syndromes néphrotiques : nous verrons que la restauration d'un taux normal de protéines plasmatiques peut être une condition préalable indispensable à l'action des diurétiques. La pression hydrostatique régnant dans les artères ou les veines rénales peut également intervenir dans les processus de filtration ou de réabsorption.

Le rôle de l'aldostérone dans les néphropathies œdémateuses, enfin, est bien connu depuis les travaux de LUETSCHER et collaborateurs (1954), vérifiés ultérieurement par de nombreux auteurs. L'hyperaldostéronisme est secondaire aux perturbations du volume et de la composition du milieu intérieur dues aux altérations rénales, mais il représente un facteur extrêmement important pour l'entretien du syndrome œdémateux.

L'hydrochlorothiazide est inefficace contre les causes des perturbations observées au cours de l'insuffisance rénale : il per-

met, par contre, de lutter contre leurs conséquences de trois façons différentes :

- en favorisant la déplétion hydro-électrolytique des espaces extracellulaires au cours des syndromes œdémateux ;
- en provoquant une diurèse osmotique capable, chez certains brightiques, d'éliminer une fraction de l'urée excédentaire ;
- en luttant contre les manifestations hypertensives des néphropathies.

Ses indications seront donc assez étendues. On peut, avec SCHREINER (1958), les classer de la façon suivante :

— Syndromes œdémateux sans insuffisance rénale : syndrome néphrotique pur ; glomérulo-néphrites bénignes ; états pré-éclamptiques à un stade d'évolution précoce.

— Syndromes œdémateux avec insuffisance rénale modérée : stade néphrotique des glomérulonéphrites aiguës, subaiguës ou chroniques ; amyloïdose ; syndrome de Kimmelstiel-Wilson ; pyélonéphrites ; états pré-éclamptiques sévères ; atteintes rénales secondaires (lupus érythémateux, etc...).

— Insuffisance rénale marquée : hypertension du mal de Bright.

2) *Application clinique.*

Nous avons traité par l'hydrochlorothiazide trois malades atteints de néphrite chronique. Dans un cas, il s'agissait d'un mal de Bright typique évoluant, depuis plusieurs années, chez une jeune fille de 20 ans et vu, au cours d'une poussée azotémique (urée sanguine 0,98 g/l), hypertensive (tension humérale 20/14 cm de Hg) et compliquée d'œdèmes siégeant au visage et aux membres inférieurs. La diurèse était relativement abondante (1 250 ml/24 h.) et l'élimination de chlore et de sodium se faisait de façon satisfaisante. L'urine ne renfermait que des traces de potassium. A l'examen cytochimique, on notait une importante albuminurie (6 g/l) avec hématurie microscopique abondante.

Les deux autres cas concernent des sujets de sexe masculin, âgés de 44 et 48 ans, présentant une néphrite chronique hypertensive avec azotémie à la limite supérieure de la normale (0,40 à 0,50 g/l) et œdèmes bimalléolaires permanents. Les urines de volume normal (1 100 ml/24 h.) renfermaient un taux d'albumine

assez élevé (2.60 et 9.00 g/l), de nombreux cylindres hyalins et granuleux et de nombreuses hématies. L'élimination quotidienne d'électrolytes était normale et le bilan plasmatique ne présentait pas de particularités.

Les malades, recevant un régime hyposodé, mais non désodé strict, furent soumis à la surveillance clinique et biologique précédemment décrite. Ils ne reçurent pas de suppléments de potassium.

L'hydrochlorothiazide fut administré à la dose uniforme de 200 mg par jour en deux prises, durant quatre jours, en vue de combattre tant les œdèmes que l'hypertension artérielle.

RÉSULTATS.

— *Tolérance.* - Elle fut uniformément bonne, aucun incident n'est relevé en cours de traitement en dépit de l'état précaire des malades.

— *Action sur les œdèmes.* - Un seul traitement de quatre jours suffit à faire disparaître totalement les œdèmes chez chacun de nos trois malades. En même temps, le poids corporel diminue de 1, 1,5 et 2 kg respectivement. Les résultats sont donc satisfaisants, en dépit d'une atteinte rénale importante.

— *Diurèse et électrolytes urinaires.* — Dans tous les cas, on obtient une élévation de la diurèse sous l'action du traitement : l'élimination aqueuse dépasse de 400 à 1 000 ml les valeurs de contrôle, et reste élevée pendant un à deux jours après l'arrêt de la thérapeutique.

La natriurèse, qui se situait entre 80 et 100 mEq/24 h. avant hydrochlorothiazide, se modifie peu sous l'influence du médicament. Elle augmente légèrement dans deux cas, baisse légèrement dans le troisième. Par contre, l'élimination sodée s'annule dans deux cas dès la fin du traitement, comme si se produisait un phénomène de rebond.

La kaliurèse, nulle dans l'un des cas avant traitement, s'élève modérément (50 mEq/24 h.). Dans les deux autres cas, où sa valeur initiale était assez élevée, on observe une fois une diminution, une fois une nouvelle augmentation modérée. Ces modifications persistent au moins un jour après la fin du traitement.

La chlorurèse reste assez constante ; l'excrétion d'anions chlore est légèrement supérieure à la somme des cations sodium et potassium (excrétion d'ions ammonium ?).

Les variations de l'élimination uréique, enfin, ne paraissent pas significatives et la concentration uréique reste satisfaisante.

L'hydrochlorothiazide a donc augmenté l'excrétion aqueuse, dans les trois cas, sans provoquer de chasse électrolytique marquée. Surtout, il n'a pas exagéré la kaliurèse, contrairement à son action habituelle. Cette activité diurétique équilibrée explique la stabilité des bilans plasmatiques au cours du traitement.

— *Equilibre plasmatique.* - Les tests d'hémoconcentration, hématocrite, protidémie, varient de façon non significative. Le pH plasmatique ne s'élève qu'une seule fois, passant de 7.45 à 7.55. Mais la réserve alcaline traduit, dans tous les cas, l'apparition d'une alcalose modérée et augmente en moyenne de sept volumes pour 100.

Les variations de la natrémie ne paraissent pas systématisées ; par contre, la kaliémie est, dans tous les cas, inférieure ou égale aux valeurs de contrôle lors de la fin du traitement. Mais cet abaissement reste très modéré, et n'a rien de comparable avec ce que l'on observe au cours des insuffisances cardiaques ou hépatiques et le taux de potassium plasmatique ne descend pas en-dessous de 4 mEq/l.

De même les valeurs finales de la chlorémie sont, dans tous les cas, inférieures ou égales aux chiffres de départ, ce qui confirme la légère tendance à l'alcalose hypochlorémique, moins marquée cependant que dans les groupes de malades précédemment envisagés.

Fait particulièrement intéressant, le taux de l'urée sanguine est lui aussi inférieur ou égal aux valeurs initiales dans tous les cas, lorsque la cure se termine, et ceci même lorsqu'il était très élevé au départ.

Aucune aggravation de l'état clinique ou biologique antérieur ne survient donc du fait d'un traitement par hydrochlorothiazide chez des insuffisants rénaux sévèrement atteints.

— *Etat général.* - Le fait le plus marquant est la chute de la pression artérielle périphérique, constamment observée au cours de l'administration du diurétique. L'amélioration des chiffres tensionnels est rapide, importante, et porte aussi bien sur la

maxima que sur la minima. Dans le cas VAX..., la tension humérale passe de 20/14 à 19/9 cm de Hg en cinq jours. Dans le cas ODL..., l'amélioration est également notable : 20/12 initialement, 15/11 cm de Hg en fin de traitement. Dans le cas CHA... enfin, le résultat obtenu n'est pas négligeable, puisque les chiffres passent de 22/11 à 17,5/9 cm de Hg. Ces améliorations spectaculaires, obtenues aux moindres frais, font de l'hydrochlorothiazide un médicament extrêmement précieux pour le traitement des hypertensions d'origine rénale.

Bien plus, l'amélioration tensionnelle peut s'étendre au domaine encéphalique : la tension artérielle rétinienne, régulièrement vérifiée chez nos trois malades, reste stable, mais élevée, dans deux cas, et diminue dans le troisième, passant de 60/120 mm de Hg à 55/100. Nous verrons, dans un prochain chapitre, que des régressions plus considérables encore de l'hypertension céphalique sont fréquemment observées lors du traitement de l'hypertension artérielle essentielle, et nous discuterons alors les divers mécanismes qui peuvent être invoqués pour expliquer une action si particulière.

Cette normalisation de la tension artérielle s'accompagne d'une amélioration subjective très heureusement ressentie par les malades, qui n'est pas le fruit d'une action euphorisante du médicament, mais qui ne fait que traduire la réelle transformation de l'état général.

RÉSULTATS.

Notre expérience de l'hydrochlorothiazide dans le domaine des affections d'origine rénale est vraiment trop restreinte pour que nous puissions en tirer des conclusions de portée générale. Elle est néanmoins très prometteuse, d'autant qu'elle confirme les observations d'autres auteurs, utilisant soit de la chlorothiazide, soit ses dérivés. Nous n'avons pas eu l'occasion de traiter des syndromes néphrotiques, et le recrutement de la Maison Départementale de Secours ne nous permet pas de nous faire une opinion personnelle de la valeur des nouveaux diurétiques dans le traitement des états pré-éclamptiques. Nous ne pouvons donc, sur ces points particuliers, que relever les conclusions des essais cliniques rapportés dans la littérature médicale.

Au cours des syndromes néphrotiques d'étiologies diverses, SCHREINER, utilisant le chlorothiazide, obtient douze bons résul-

tats, avec perte de poids, au cours de dix-neuf traitements. Il est possible d'associer le diurétique à l'A.C.T.H. ou à la delta-cortisone, mais en surveillant le bilan potassique. Lorsque les œdèmes sont peu importants, le diurétique peut être donné seul, la posologie étant réglée « à la demande » par le malade lui-même : le poids est régulièrement surveillé, et lorsqu'une augmentation supérieure ou égale à 2 kg est notée, un traitement par 500 mg de chlorothiazide deux fois par jour (ce qui correspond à 50 mg d'hydrochlorothiazide par jour) est instauré pendant deux jours, ou jusqu'à ce que le poids ait retrouvé sa valeur de départ. Les malades reçoivent un supplément quotidien de potassium, sous forme de jus de fruits et éventuellement de sels de potassium. Selon SCHREINER, suivi par REUBI, les indications des diurétiques benzothiadiaziniques dans les syndromes néphrotiques pourraient se résumer ainsi :

- Syndrome néphrotique léger, où un traitement par les corticoïdes n'est pas envisagé, et où les diurétiques seront employés seuls ;
- Début d'un traitement par les corticoïdes, pour éviter la rétention saline supplémentaire qui se produit alors ;
- Potentialisation de la diurèse de fin de traitement stéroïde, chez les sujets réfractaires ;
- Contrôle du poids en cours de traitement par les corticoïdes ;
- Renforcement de la diurèse chez les néphrotiques qui évoluent vers l'insuffisance rénale.

Il faut insister sur le fait que l'activité du diurétique ne pourra se manifester chez les malades dont la filtration glomérulaire est trop réduite, et qu'il pourra être indiqué de restaurer d'abord cette fonction, soit par l'administration de corticoïdes, soit par la correction de l'hypoalbuminémie. Ce fait se retrouve dans un cas d'amylose traité par SCHREINER, qui ne répond au chlorothiazide que lorsque l'administration de sérum-albumine restaure la pression oncotique du plasma et assure un volume de filtrat satisfaisant.

Sur une vingtaine de malades suivis par SCHREINER, un seul cas d'hypokaliémie est relevé, ce qui confirme l'excellente tolérance des nouveaux diurétiques chez les insuffisants rénaux.

L'utilisation de l'hydrochlorothiazide au cours des états pré-éclamptiques a été étudiée par FRIEDBERG (1959). Elle est indiquée

en raison de l'augmentation parfois considérable des espaces extra-cellulaires observée chez ces malades. Dans les cas de sévérité moyenne, l'augmentation porte simultanément sur le plasma et les liquides interstitiels, et les diurétiques se montrent régulièrement efficaces. Dans les cas les plus graves, avec hypertension, le volume plasmatique diminue, tandis que les liquides interstitiels prennent de dangereuses proportions. L'action des diurétiques est entravée par l'hypovolémie, et il peut être indiqué de restaurer prudemment la masse plasmatique par l'administration de sérum-albumine, de façon à rendre son efficacité au traitement. Une fois passé le cap des épisodes aigus, l'hydrochlorothiazide intervient, grâce à son innocuité et à la persistance de son action en cure continue, pour prévenir l'apparition de nouveaux incidents et pour contrôler le poids, sans que soit imposé aux malades un régime désodé strict.

L'utilisation des nouveaux diurétiques sulfamidés est donc susceptible de rendre d'appréciables services au cours des affections rénales, domaine où, jusqu'alors nos moyens d'action étaient fort limités.

d) Syndromes œdémateux d'origine diverses. Obésité.

Tous les syndromes œdémateux se caractérisent par une expansion des espaces interstitiels correspondant à une rétention d'eau et d'électrolytes. Que cette rétention soit la cause déclenchante, ou qu'elle ne soit qu'une des conséquences d'un autre mécanisme, la mise en œuvre d'un traitement diurétique et natriurétique doit apporter une amélioration au moins symptomatique et contribuer, avec les traitements à visées pathogéniques, à améliorer l'état des malades.

Les œdèmes d'origines les plus diverses peuvent donc être justiciables d'un traitement par l'hydrochlorothiazide. L'une des applications les plus courantes dans cet ordre d'idées sera représentée par les rétentions hydro-électrolytiques d'origine endocrinienne, spontanées ou acquises : maladie de Cushing, où les diurétiques lutteront à la fois contre la rétention saline et contre l'hypertension, œdèmes survenant au cours de traitement par l'A.C.T.H. ou par les corticoïdes, œdèmes prémenstruels, obésité spongieuse, etc...

Au cours des œdèmes carentiels, l'hydrochlorothiazide est susceptible d'apporter un soulagement rapide aux malades, en

attendant que les traitements étiologiques, d'action plus lente, aient restauré les conditions d'un métabolisme hydroélectrolytique normal. Ils ne pourront cependant agir que dans la mesure où l'hypoprotidémie ne restreint pas la filtration glomérulaire à un niveau trop bas, et il pourra être indiqué de reconstituer préalablement un capital normal de protéines circulantes.

Chez les obèses, enfin, la mise en œuvre d'un traitement diurétique peut, en créant une chute de poids rapide, renforcer les effets plus lents de la restriction calorique, apporter aux malades des satisfactions au moins psychologiques et les encourager à poursuivre leur régime.

Application clinique.

Nous avons retenu les observations de trois malades présentant des œdèmes de diverses origines, et qui suivirent de une à trois cures de quatre jours d'hydrochlorothiazide à la dose quotidienne de 200 mg.

L'une de ces malades, âgée de 67 ans, présentait une hypoprotidémie importante (40 g/l en moyenne) d'origine carentielle probable, accompagnée d'œdèmes très étendus. Une seconde malade, âgée de 27 ans, présente, à la suite de troubles endocriniens persistants, des œdèmes récidivants des membres inférieurs, dont la cause exacte n'a pu être déterminée en dépit de nombreux bilans rénaux et endocriniens. Une troisième malade présente également des œdèmes cryptogéniques — la seule anomalie relevée est une exocervicite, tous les autres examens cliniques et paracliniques sont normaux.

Chaque fois, la fonte des œdèmes fut obtenue soit dès la première cure (deux cas), soit lors de la seconde. Lors de traitements itératifs nécessités par la réapparition des œdèmes, l'effet obtenu fut aussi satisfaisant que lors des premières cures.

Chez deux malades, le traitement fut responsable de troubles cliniques rattachables à une hypokaliémie biologiquement prouvée : asthénie, fatigabilité, troubles digestifs, nausées, constipation, sensation de malaise général. Chez l'une des malades, qui reçut trois cures successives, ces phénomènes réapparurent à chaque traitement en dépit de l'adjonction de suppléments de chlorure de potassium au régime : le schéma thérapeutique fut alors modifié, et les cures courtes à dose élevée furent remplacées par l'administration continue de doses faibles (25 mg par jour)

associées à des suppléments de sels de potassium. Aucun incident ne survint, et un contrôle satisfaisant des œdèmes fut obtenu.

La fonte des œdèmes fut régulièrement accompagnée par une chute de poids de 1 à 2 kgs et par une élévation de la diurèse qui, initialement très basse (500 ml en moyenne pour nos malades) peut atteindre près de trois litres par jour. Chez l'une des malades (GAR...), la natriurèse initialement nulle, ne s'élèvera qu'à la fin de la première cure, tandis que chez une autre (HAC...), elle triplera régulièrement lors de chaque cure, et atteindra ses valeurs les plus élevées lors d'un traitement continu par de faibles doses d'hydrochlorothiazide. La kaliurèse, enfin, augmente lors de chaque traitement, mais l'administration de suppléments de potassium rend plus incertaine l'interprétation de ce fait. Notons cependant qu'elle atteindra ses valeurs les plus élevées au cours d'un traitement continu à faibles doses, où les suppléments alimentaires de potassium étaient peu importants (1 g de chlorure de potassium et jus de fruits).

Les bilans plasmatiques traduisent dans un cas une alcalose modérée préexistant au traitement, et qui régresse légèrement sous son influence (GAR..., deuxième cure). Le taux des chlorures s'abaisse dans tous les cas, la natrémie subit une chute impressionnante dans un cas (GAR...), passant de 150 mEq à 105 mEq/l., en quatre jours. La kaliémie diminue lors des premières cures, où les malades ne recevaient pas de suppléments alimentaires de potassium, et peut alors descendre au-dessous de 3 mEq/l. ; lors des cures suivantes, l'hypokaliémie est moins prononcée — ce qui n'empêche pas la survenue d'accidents hypokaliémiques dans le cas HAC... La kaliémie la plus basse sera enregistrée après dix jours de traitement continu à la dose quotidienne de 25 mg, mais ne se traduira par aucune manifestation clinique en dépit de son taux très faible (2,8 mEq/l.). Ceci semble confirmer notre impression que le facteur déclanchant les manifestations cliniques de l'hypokaliémie n'est pas lié à la valeur absolue du taux de potassium, mais à la rapidité de ses variations.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'expérimenter l'hydrochlorothiazide au cours des œdèmes d'origine cortico-surrénale, ni au cours de syndromes prémenstruels. Les résultats rapportés par divers auteurs mettent en évidence la potentialisation de la fuite potassique par les traitements associés corticoïdes — diurétiques benzothiadiaziniques, fait qui rend indispensable un renforcement de la teneur du régime alimentaire en potassium.

e) Place de l'hydrochlorothiazide dans le traitement des syndromes œdémateux.

Les résultats qui viennent d'être rapportés témoignent de l'intérêt présenté par ce nouveau diurétique dans le traitement des œdèmes les plus divers : son utilisation, seul ou associé à une médication à visée étio-pathogénique, est indiquée dans pratiquement toutes les augmentations pathologiques des liquides extracellulaires.

Les résultats qu'il permet d'obtenir sont particulièrement brillants chez les insuffisants cardiaques, où il réalise une sorte de « saignée sans perte de sang » selon les auteurs anglo-saxons « bloodless phlebotomy » et facilite le travail myocardique par la réduction du volume circulant qui suit son action diurétique.

Chez les cirrhotiques, les améliorations obtenues sont nettement plus précaires, et ne sont parfois acquises qu'au prix d'incidents hypokaliémiques pouvant dégénérer en coma hépatique chez les sujets prédisposés.

Au cours des affections rénales, l'hydrochlorothiazide assure une fonte des œdèmes et une normalisation de la tension artérielle tant que les fonctions glomérulaires et tubulaires restent subnormales, dans des conditions de sécurité remarquables : il semble bien que ce soit chez de tels malades que soit enregistré le plus faible pourcentage d'incidents hypokaliémiques. Il peut être associé, lors des syndromes néphrotiques, aux corticoïdes, dont il prévient l'effet de rétention sodée initiale et dont il potentialise l'action diurétique en fin de cure.

Dans les états œdémateux les plus divers enfin, pré-éclampsie, œdèmes endocriniens, œdèmes carentiels, ce médicament, utilisé à titre purement symptomatique, diminue rapidement l'expansion des espaces extracellulaires et permet aux malades d'attendre dans des conditions plus confortables l'effet plus lent des médications spécifiques.

Par rapport aux diurétiques antérieurement connus, l'hydrochlorothiazide présente l'avantage d'une puissance accrue, d'une toxicité moindre, et d'une action plus équilibrée sur l'élimination hydroélectrolytique, se rapprochant des critères exigés du diurétique idéal.

B. — HYPERTENSION ARTERIELLE

L'intérêt des médicaments diurétiques chez les hypertendus artériels fut soupçonné, il y a une douzaine d'années, par WILKINS (1949), lorsqu'il découvrit que l'administration de ganglioplégiques, ou la pose de garrots stockant une partie de la masse sanguine dans les membres, déclenchait une réponse anti-diurétique et une rétention sodée chez de tels malades. Mais bien d'autres arguments pathogéniques militent sa faveur d'un tel traitement.

On sait, en effet, que de très nombreux facteurs interviennent dans l'instauration et l'entretien de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte. Citons les modifications cardio-vasculaires organiques, telle la sclérose des artères rénales, mise en évidence par EVANS (1960) qui précède et accompagne l'installation de l'hypertension, ou les perturbations fonctionnelles, telle l'incoordination entre le débit cardiaque et les résistances vasculaires périphériques, sur laquelle ont insisté divers auteurs tchèques (HEJL, 1957, WIDIMSKY, 1957). Citons également des facteurs endocriniens, d'origine hypophysaire telle l'augmentation du taux d'hormone antidiurétique circulante, ou mettant en jeu les surrénales catécholamines, et surtout corticostéroïdes (DANFORD, 1952, CONN, 1958, DUSTAN, 1958). Le rein lui-même est susceptible d'intervenir par voie endocrine, comme l'ont montré les expériences de GOLDSLATT et les dosages de facteurs hypertenseurs dans le sang périphérique des hypertendus (SKEGGS et collaborateurs, 1958, TAQUINI et collaborateurs, 1958, BRAUN-MENENDEZ, 1958).

Les altérations fonctionnelles rénales, d'apparition précoce, ont également fait l'objet de nombreux travaux, tant expérimentaux (BROD, 1957, WHITE, 1960) que cliniques (HAMBURGER et RYCKWAERT, 1949, OLBRICH, 1950, UNGER, 1958, MOYER, 1948, DUSTAN, 1958, etc...), qui mettent en évidence un ralentissement du flux sanguin rénal décelable dès les premiers stades de la maladie hypertensive, et une diminution de la filtration glomérulaire d'apparition plus tardive, mais d'autant plus marquée que l'évolution est plus avancée.

La régulation du métabolisme électrolytique est également perturbée comme le montrent les épreuves de surcharge en sodium (COTTIER, 1957, 1958, BALDWIN, 1958, KIRKENDALL, 1959, HANENSON, 1959) : les hypertendus excrètent plus rapidement que les sujets normaux l'excès de sodium administré au cours de ces épreuves, comme si leurs réserves étaient déjà saturées de ce cation.

Le rôle de l'ion sodium dans la pathogénie de l'hypertension ne fait actuellement plus aucun doute, en raison de très nombreux arguments concordants, non seulement ceux de KEMPNER, dont le régime désodé strict était également carencé en de nombreux autres facteurs, mais aussi ceux de nombreux expérimentateurs ou cliniciens (MARTINI et KAISER, 1954, DAHL, 1957, DUSTAN, 1960, et surtout depuis l'emploi des diurétiques natriurétiques (WILKINS et collaborateurs, 1958, FREIS et collaborateurs, 1958, MOYER et collaborateurs, 1958, etc...).

L'action conjuguée de ces différents facteurs aboutit à une redistribution des liquides corporels et à de profonds bouleversements dans la répartition des stocks électrolytiques de l'organisme. Les liquides interstitiels sont précocement augmentés, tant chez l'homme (HERBEVAL et collaborateurs, 1953, CROLLMAN, 1953) que chez l'animal d'expérience (BRAUN-MENENDEZ, 1954, LEDINGHAM, 1954). Le volume plasmatique augmente plus tardivement, à la suite, semble-t-il, du développement de l'insuffisance fonctionnelle rénale.

Le taux des électrolytes plasmatiques est légèrement modifié, le sodium tend à augmenter (ALBERT, 1958), tandis que le potassium s'abaisse dans les hypertensions malignes (HILDEN et KROGSGAARD, 1958).

Il s'ensuit une augmentation des réserves corporelles de sodium, mesurées par le sodium échangeable total (DUSTAN, 1960) et une pénétration de ce cation à l'intérieur des cellules. Ce fait aurait une importance toute particulière au niveau des parois artérielles, où TOBIAN et son école (1954, 1958), ainsi que BOHR (1958) ont pu déceler une nette élévation de la concentration du sodium intracellulaire, diminuant sous l'effet d'un traitement actif, et dont l'importance pathogénique ne saurait être sous-estimée.

L'intérêt d'une médication assurant une déplétion sodée continue apparaît donc évident au cours de l'hypertension artérielle, et les nouveaux sulfamides diurétiques, puissants, atoxiques, actifs par voie orale, utilisables en traitements prolongés sans perte d'activité, sont apparus à point nommé pour permettre la vérification clinique de ces conclusions. Le chlorothiazide fut utilisé par WILKINS et HOLLANDER (1958) avec un large succès. On pouvait donc attendre de l'hydrochlorothiazide, plus puissant et d'action plus équilibrée, un résultat au moins égal.

APPLICATION CLINIQUE

Nous avons retenu les observations de vingt-cinq hypertendus suivis régulièrement soit au cours d'une période d'hospitalisation (neuf cas), soit lors d'un traitement ambulatoire, le sujet conservant ses activités (sept cas), soit alternativement en milieu hospitalier et en traitement ambulatoire (neuf cas). Le tableau VIII indique la répartition de nos malades par classes d'âge et par sexe.

Dans cinq cas, nous étions en présence d'une hypertension maligne évoluant chez des sujets jeunes, chez qui des investigations cliniques, biologiques et radiologiques poussées n'avaient décelé aucune atteinte rénale ou surrénale susceptible d'expliquer l'élévation de la pression artérielle.

Dans dix cas, il s'agissait d'hypertension artérielle essentielle de la cinquantaine chez l'homme, ou apparue lors de la ménopause chez la femme, simple (sept cas) ou ayant entraîné des complications neurologiques (un cas) ou oculaires (un cas). Nous avons inclû dans ce groupe un cas d'hypertension artérielle rétinienne isolée.

Dans six cas, l'hypertension accompagnait une obésité notable, chez des malades ayant largement dépassé 50 ans.

Dans deux cas enfin, une atteinte rénale était à l'origine de la maladie hypertensive.

TABLEAU VIII

REPARTITION SELON L'ÂGE ET LE SEXE DES OBSERVATIONS
D'HYPERTENSION ARTERIELLE

Age	Hommes	Femmes	Total
Moins de 30 ans	—	2	2
30 à 39 ans	2	2	4
40 à 49 ans	3	1	4
50 à 59 ans	2	6	8
60 à 69 ans	2	2	4
Plus de 69 ans	—	3	3
<i>Total</i>	9	16	25

La plupart de nos sujets (seize) avaient été antérieurement traités soit chirurgicalement (surrénalectomie unilatérale et sym-

pathectomie), soit médicalement, par l'hydrazinophthalazine ou par le Rauwolfia et ses dérivés, et étaient suivis parfois depuis plusieurs années. Ces médicaments avaient, dans quelques cas, permis d'obtenir une nette amélioration de l'état des malades, à tel point que certains avaient cru devoir cesser tout traitement, et ne furent revus qu'à l'occasion d'une réapparition des troubles subjectifs, voire même d'une complication neurologique ou oculaire de l'hypertension.

Dans un petit nombre de cas, les traitements classiques, même chirurgicaux, s'avérèrent inefficaces d'emblée.

Le plus souvent, enfin, ces traitements, après un succès indéniable, virent leur action s'épuiser progressivement en quelques mois.

POSOLOGIE

— Administré seul, l'hydrochlorothiazide fut donné à dose efficace, soit 200 mg par jour, pendant une période de quatre jours consécutifs. Cette posologie élevée fut choisie de façon à obtenir un effet immédiat et rapide chez des sujets hospitalisés, en poussée hypertensive, ou en présence de complications menaçantes.

Habituellement bien supporté, ce traitement a parfois entraîné une chute marquée de la kaliémie, se traduisant par une asthénie plus ou moins importante, rapidement jugulée par l'administration de chlorure de potassium « per os ».

— Lors de traitements au long cours, durant plusieurs semaines à plusieurs mois, l'hydrochlorothiazide fut donné à posologie réduite, 25 ou 50 mg par jour, et associé soit à 0,30 mg de Réserpine, soit à 150 mg de dihydro-hydrazinophthalazine, cette dernière dose étant atteinte progressivement par paliers de 12,5 mg.

Dans cinq cas, l'hydrochlorothiazide, à la dose de 50 mg par jour, fut associé à la fois à la Réserpine (0,30 mg par jour) et à la dihydro-hydrazinophthalazine (150 mg par jour).

Le choix de l'hypotenseur associé à l'hydrochlorothiazide fut effectué en fonction des résultats obtenus lors de traitements antérieurs par ces médicaments, isolés ou associés, et des intolérances observées. Chez les sujets traités pour la première fois, la Réserpine fut utilisée systématiquement.

Lors des premiers essais thérapeutiques, l'hydrochlorothiazide fut administré de façon continue. Par la suite, nous avons

adopté un mode de traitement discontinu, le médicament étant pris quotidiennement les quatre premiers jours de chaque semaine, la fin de la semaine permettant de restaurer l'équilibre ionique de l'organisme par la prise de 1,50 g de chlorure de potassium chaque jour. Nous n'avons pas noté, entre les deux modes d'administration, de différence d'action sur la pression artérielle. Par contre, les incidents thérapeutiques notés lors de la prise continue d'hydrochlorothiazide furent extrêmement rares au cours des traitements discontinus.

INCIDENTS THÉRAPEUTIQUES

Nous avons observé quatre cas d'asthénie ou de troubles digestifs (constipation opiniâtre accompagnés d'hypokaliémie et survenus à la suite de traitements continus plus ou moins prolongés (4 à 150 jours), par des doses quotidiennes de 25 à 50 mg d'hydrochlorothiazide. Chaque fois, ces troubles ont entièrement et très rapidement régressé par simple adjonction de potassium (1,50 g par jour) au régime.

Chez une artérioscléreuse âgée, ayant déjà souffert de précordialgies, et dont l'électrocardiogramme témoignait d'une ischémie sous endocardique antérieure étendue, nous avons observé, après dix jours de traitement, une chute brutale de la tension artérielle accompagnée de douleurs angoreuses, mais sans modifications électrocardiographiques supplémentaires. Nous ne pensons pas que, dans ce cas, la responsabilité du traitement soit formellement établie : tout au plus, la connaissance de tels incidents doit-elle inciter à surveiller attentivement les sujets qu'une circulation coronarienne déficiente sensibilise aux brusques variations tensionnelles.

Dans deux cas enfin, l'association de l'hydrochlorothiazide aux traitements hypotenseurs habituels n'est pas parvenue à prévenir les complications oculaires de la maladie. L'un de ces cas est particulièrement démonstratif, où l'on vit une poussée glaucomateuse survenir en cours de traitement, témoignant de l'absence d'action de l'hydrochlorothiazide sur la sécrétion de l'humeur aqueuse.

L'hydrochlorothiazide est donc remarquablement bien toléré, et les incidents bénins survenant lors de son administration prolongée peuvent être facilement prévenus par l'adoption d'une posologie discontinue et l'adjonction au régime de suppléments de chlorure de potassium.

a) Résultats immédiats (après une semaine de traitement).

1) HYDROCHLOROTHIAZIDE UTILISÉ SEUL.

Quatre sujets furent traités par des doses importantes d'hydrochlorothiazide (200 mg par jour) données durant quatre jours.

Ce traitement entraîne régulièrement une augmentation de la diurèse, doublée pendant les deux ou trois premiers jours, et une perte de poids de 1 à 2 kg, accompagnée d'une disparition des œdèmes éventuels.

Les troubles subjectifs, lorsqu'ils existaient, s'amenuisent.

La tension artérielle systolique s'abaisse de 3 à 4 cm de mercure par rapport aux chiffres antérieurs, la tension diastolique diminue de 1 à 2 cm, mais reste, dans tous les cas, supérieure ou égale à 11.

La tension artérielle rétinienne, non modifiée, dans deux cas, est remarquablement influencée chez les deux autres malades : non seulement on enregistre une diminution importante des chiffres systoliques, d'au moins 50 mm de Hg, et diastoliques (de 30 mm de Hg), mais l'aspect des fonds d'yeux s'améliore, passant dans un cas d'un stade III-IV (hémorragies exsudats, œdème périvasculaire) à un stade II, effet persistant encore le quinzième jour suivant l'arrêt du traitement.

En résumé donc, action remarquable sur la tension artérielle systolique et sur la circulation rétinienne, tandis que la pression artérielle diastolique est peu modifiée.

2) HYDROCHLOROTHIAZIDE UTILISÉ EN ASSOCIATION.

a) Avec la *Résérpine*.

Six sujets furent traités par l'association de 0,30 mg de Résérpine (trois comprimés de 0,1 mg répartis dans la journée) et de 25 mg d'hydrochlorothiazide (en une seule prise quotidienne) pendant au moins huit jours.

Dans quatre cas, ce traitement n'entraîna, après une semaine, aucune modification de la tension artérielle humérale, tant systolique que diastolique.

Dans les deux autres cas, la diminution de la pression systolique fut peu importante (1,5 et 2 cm de Hg), et la pression diastolique s'abassa de 2 cm de Hg, sans descendre au-dessous de 11 cm de Hg.

Neuf sujets, traités par la même dose quotidienne de Réserpine, reçurent une dose double d'hydrochlorothiazide (50 mg, administrés en deux fois dans la journée).

On ne note aucune modification tensionnelle chez quatre malades après une semaine de traitement continu ; chez deux de ces sujets, une baisse transitoire de la pression artérielle fut bien enregistrée vers le quatrième jour du traitement, mais ce résultat ne s'est pas maintenu jusqu'au huitième jour.

Chez les cinq autres, les résultats obtenus sont souvent remarquables : la chute de la pression systolique s'étage de 4 à 11 cm de Hg, avec une chute moyenne de 7,6 cm de Hg, et la tension diastolique s'abaisse de 3 à 6 cm de Hg (diminution moyenne de 4 cm de Hg, devenant inférieure ou égale à 11 cm de Hg dans tous les cas, sauf un.

b) Avec la dihydro-hydrazinophthalazine.

Deux hypertendus furent traités par l'association de 150 mg de dihydro-hydrazinophthalazine et d'hydrochlorothiazide en administration continue à la dose quotidienne de 25 mg dans un cas, de 50 mg dans l'autre. La tension humérale se stabilisa dans l'un et l'autre cas à des chiffres acceptables (18/10 et 16,5/9 cm de Hg) après huit jours de traitement, et la tension rétinienne s'abassa légèrement, les variations concernant surtout les chiffres systoliques. Les troubles subjectifs (céphalées) s'améliorèrent très nettement dans les deux cas dès la première semaine.

c) Avec la Réserpine et la dihydro-hydrazinophthalazine.

Ce triple traitement ne fut instauré qu'après échec des associations précédentes et ne nous a pas permis d'enregistrer de succès notable.

b) Résultats après traitement prolongé.

a) Association hydrochlorothiazide - Réserpine.

Sur douze malades suivis de deux à neuf mois, nous enregistrons à la fin de la période d'observation quatre très bons résultats, avec une diminution moyenne de 6 cm de Hg pour la pression systolique et de 2 cm de Hg pour la diastolique par rapport aux chiffres notés avant traitement.

Chez trois hypertendus, les résultats sont moins stables : après une chute initiale, les chiffres systoliques et diastoliques tendent à remonter lentement en dépit de la continuation du traitement, et même de l'augmentation de la posologie.

Cinq cas, enfin, peuvent être considérés comme des échecs : après une amélioration temporaire, ne durant pas plus de quinze jours, la tension artérielle revient aux chiffres antérieurs, quel que soit le traitement poursuivi.

b) *Association hydrochlorothiazide - dihydro-hydrazinophthalazine.*

Les deux sujets traités par cette association, et recevant l'un et l'autre 50 mg d'hydrochlorothiazide, restent très améliorés après respectivement deux et huit mois d'observation. Les chiffres tensionnels sont en moyenne abaissés de 6 cm de Hg pour la systolique et de 2,5 cm de Hg pour la diastolique par rapport aux valeurs de départ, et les malades n'accusent plus aucun trouble subjectif rattachable à l'hypertension.

Le petit nombre d'observation ne nous permet cependant pas de généraliser les bons résultats obtenus.

Discussion des résultats.

1) *Justification de l'association médicamenteuse.*

Il est hors de doute que l'hydrochlorothiazide renforce notablement l'action des médicaments hypotenseurs tels que la résérpine et la dihydrohydrazinophthalazine. Nos observations confirment amplement ce fait : si, employé seul, l'hydrochlorothiazide n'a sur l'hypertension qu'une action temporaire, directement liée à la déplétion hydro-électrolytique rapide qu'il entraîne, et ne survivant pas à la restauration de l'équilibre ionique, l'association salurétique - hypotenseurs se montre efficace là où les hypotenseurs seuls avaient échoué ou épuisé leur action.

Deux de nos observations sont très démonstratives à ce point de vue :

— LAT..., 45 ans. Hypertension artérielle essentielle évoluant depuis neuf ans. Un premier traitement continu par les extraits totaux de *Rauwolfia* aboutit à un échec : la tension artérielle humérale est à 22/12, le sujet se plaint de nombreux troubles subjectifs, céphalées, mouches volantes, vertiges, et de troubles

fonctionnels, dyspnée d'effort, troubles vaso-moteurs des extrémités.

Sous l'effet du simple repos en milieu hospitalier, la tension artérielle s'abaisse à 18/10. Un traitement est alors entrepris, associant la dose quotidienne de 25 mg d'hydrochlorothiazide à la prise de 0,30 mg de Réserpine. Après vingt-et-un jours, la tension artérielle se maintient à 17/10 en dépit de la reprise de l'activité. On passe alors à une posologie discontinue. Après soixante seize jours de ce traitement, la tension artérielle est à 14/10, mais le malade se plaint d'une constipation opiniâtre. On suspend donc l'administration d'hydrochlorothiazide tout en continuant la Réserpine. Après quinze jours, la tension est remontée à 20/14, tandis qu'est réapparu le cortège des troubles subjectifs et fonctionnels. Le traitement associé est donc repris aux doses antérieurs et ramène en trois semaines les chiffres tensionnels à 15/10.

Des difficultés diverses ne permettent pas au malade de se réapprovisionner à temps en hydrochlorothiazide, qui est à nouveau suspendu durant deux mois : à la fin de cette période, en dépit de la poursuite du traitement par la Réserpine, la tension remonte à 23/12, les troubles fonctionnels réapparaissent, et des hémorragies sous-conjonctivales surviennent. La reprise du traitement fait disparaître les troubles subjectifs en huit jours et ramène la tension artérielle à 15,5/10 en trois semaines.

MUN... Marie, 70 ans. Hypertension artérielle chez une malade obsèse, artéritique. Insuffisance ventriculaire gauche. Un premier traitement est entrepris, chez cette malade hospitalisée, par l'association de Réserpine 0,30 mg par jour et d'hydrochlorothiazide 50 mg par jour en deux prises. Il ramène en six jours la tension artérielle humérale de 26/12 à 15,5/9. A ce moment, la malade quitte le service pour continuer son traitement à domicile. Pour une raison inconnue, elle ne prend plus de Réserpine, mais poursuit la prise régulière d'hydrochlorothiazide.

Après six jours de ce traitement incomplet, la tension artérielle est revenue à 26/13. On reprend alors l'association Réserpine-hydrochlorothiazide, et les chiffres tensionnels s'abaissent à nouveau, sans que le résultat soit aussi spectaculaire que lors de la première cure : tension artérielle à 19/12 après quinze jours, à 20/10 après vingt-cinq jours, 22/12 après quarante jours de traitement continu.

On voit que, dans un cas, l'hydrochlorothiazide, seul, dans l'autre cas, la Réserpine seule, se montrent inefficaces, tandis que l'association des deux traitements est pleinement active.

2) *Choix de la posologie.*

L'étude des résultats obtenus après huit jours de traitement démontre que la dose quotidienne de 25 mg d'hydrochlorothiazide n'est que médiocrement active. Seule la dose de 50 mg par jour donne des succès incontestables. Bien plus, un certain nombre de nos malades initialement traités sans résultat par des doses quotidiennes de 25 mg virent leurs chiffres tensionnels s'abaisser dès que la posologie fut portée à 50 mg par jour.

Par contre, en administration prolongée, les doses supérieures à 75 mg n'apportant aucune amélioration supplémentaire des résultats.

Enfin, l'adoption d'une posologie discontinue, diminuant les risques de perturbations hydro-électrolytique tout en préservant la qualité du résultat obtenu, paraît s'imposer dès que l'on prévoit un traitement de longue durée.

3) *Les échecs du traitement.*

Si, lorsqu'une posologie correcte est adoptée, un effet tensionnel satisfaisant est enregistré dans la plupart des cas après quelques jours de traitement, on assiste assez fréquemment à une lente remontée des chiffres tensionnels, annulant les résultats obtenus à échéance plus ou moins lointaine. Ce fait reste inexpiqué — en dehors d'une hypothétique adaptation de l'organisme aux conditions nouvelles qui lui sont faites.

Les échecs observés d'emblée concernent, dans leur grande majorité, des hypertendus anciennement traités, chez qui la plupart des médications hypotensives sont restées inefficaces. L'étiologie de l'affection n'est pas en cause, car les sujets atteints d'hypertension d'origine rénale se sont montrés tout aussi sensibles au traitement que les malades souffrant d'hypertension artérielle essentielle, et l'on a enregistré des échecs aussi bien chez des hypertendus obèses, pléthoriques, que chez des sujets jeunes atteints d'hypertension maligne.

Pour tenter d'éclaircir ce problème, nous avons entrepris l'étude des fonctions rénales et la mesure des liquides extracellu-

lares d'un petit groupe de malades avant et après traitement par l'hydrochlorothiazide. Ces observations étaient également destinées à vérifier qu'aucune altération rénale supplémentaire n'était entraînée par l'administration quotidienne d'hydrochlorothiazide chez ces malades au fonctionnement rénal déjà amoindri tant du fait de l'âge que de l'hypertension artérielle.

4) *Modifications du fonctionnement rénal.*

— *Matériel et méthodes.* - L'âge des huit sujets retenus, trois femmes et cinq hommes, s'échelonne de 49 à 66 ans. Leur hypertension, évoluant depuis plusieurs années, ne peut être attribuée à aucun facteur cliniquement, biologiquement ou radiologiquement décelable, et les divers traitements subis avant l'entrée au service n'ont apporté qu'une amélioration transitoire ou insignifiante.

Lors de l'hospitalisation, les chiffres tensionnels, exprimés en cm de Hg, s'élevaient en moyenne à 22,7 pour la maxima (valeurs extrêmes 17 à 25) et à 13,3 pour la minima (valeurs extrêmes 10 à 17).

Sous l'effet du simple repos en milieu hospitalier, ces chiffres se sont stabilisés au bout d'une semaine à 20,1 en moyenne pour la maxima (valeurs extrêmes 15,5 à 24) et à 12,1 pour la minima (valeurs extrêmes 11 à 15). Cette période de repos fut consacrée aux différentes explorations biologiques et radiologiques et les malades, mis à un régime alimentaire normal non désodé, ne reçurent, durant ce temps, aucune médication susceptible de modifier la tension artérielle.

Puis un traitement associant la prise orale quotidienne de 50 mg d'hydrochlorothiazide et de 0,30 mg de Réserpine fut mis en œuvre. Après huit jours de traitement, les épreuves fonctionnelles rénales, qui avaient déjà été pratiquées à la fin de la période de repos, furent recommencées. A ce moment, la tension artérielle était abaissée à 15,6 en moyenne pour la maxima (valeurs extrêmes 20 à 13) et à 10,0 pour la minima (valeurs extrêmes 9 à 13). Un seul malade se montra réfractaire au traitement (tension à la fin de la période de repos : 24/15, et après traitement : 20/13).

L'évolution des diverses constantes biologiques plasmatiques et de l'élimination urinaire fut régulièrement suivie chez ces malades, selon le schéma précédemment exposé. Les fonctions

glomérulaires et tubulaires furent appréciées avant et au huitième jour du traitement à l'aide des clearances du mannitol et de l'acide para-amino-hippurique, déterminées selon HAMBURGER et RYCKEWAERT. Dans un cas, ce bilan put de nouveau être pratiqué après un mois de traitement continu.

Dans quelques cas, nous avons également suivi les variations de la masse sanguine et du volume des liquides interstitiels, mesurés selon les méthodes au Bleu de Chicago 6 B et au Thio-cyanate de CACHERA et BARBIER modifiées (LAMARCHE).

— *Fonctionnement rénal avant traitement.* - La diurèse moyenne observée pendant la période de repos précédant l'insaturation du traitement s'élevait à 1 300 ml pour l'ensemble de nos malades, avec des variations individuelles allant de 750 à 1 500 ml. L'élimination uréique journalière moyenne était de 13,9 g.

Chez tous les sujets masculins, l'examen cytologique du sédiment urinaire ne mit en évidence aucun élément anormal. Par contre, chez toutes nos malades, les urines recueillies par sondage présentaient une leucocyturie plus ou moins marquée avec, dans deux cas sur trois, présence d'hématies en nombre modéré. L'uroculture décela dans un cas la présence d'entérobactériacées de type *Klebsiella*.

La moyenne des taux de l'urée sanguin chez nos huit malades était de 0,28 g/l (valeurs extrêmes 0,20 0,38). Les autres valeurs plasmatiques étudiées se situaient également dans le domaine des taux normaux.

Le volume du filtrat glomérulaire, mesuré par la clearance du mannitol, s'est révélé plus ou moins fortement diminué dans plus de la moitié des cas : alors que pour des individus normaux âgés de 50 à 60 ans sa valeur est de 99,3 ml par minute (DAVIES et SHOCK), nous trouvons pour l'ensemble de nos huit sujets une moyenne de 96,2 ml par minute. Or, le jour même où fut effectuée la mesure, la tension artérielle moyenne de nos malades était de 20,0/12,0 (valeurs extrêmes 15,5 à 24 pour la maxima, 11 à 15 pour la minima). On pouvait donc s'attendre à une augmentation du filtrat glomérulaire sous l'influence de l'excès de pression artérielle. Le fait que l'on ait, au contraire, observé une diminution de ce volume traduit par conséquent une atteinte fonctionnelle rénale plus marquée que le simple examen des chiffres ne le laisse supposer.

Cette altération est plus évidente encore lorsqu'on explore la fonction tubulaire d'excrétion, exprimée par la clearance de l'acide para-amino-hippurique : alors que, si l'on transpose les chiffres fournis par DAVIES et SHOCK, cette clearance devrait s'élever à 493 ml/minute, pour les sujets de 50 à 60 ans, nous trouvons pour l'ensemble de nos hypertendus une valeur moyenne de 369 ml/minute (valeurs extrêmes : 253 à 473 ml/minute).

La constance de l'atteinte rénale est enfin confirmée par l'étude de la fraction de filtration, rapport du volume du filtrat glomérulaire au flux plasmatique rénal : au lieu du taux normal, et invariable avec l'âge, de 0,19, ce rapport s'élève à une valeur moyenne de 0,27 (valeurs extrêmes : 0,20 à 0,39).

— *Fonctionnement rénal après traitement.* - La diurèse quotidienne, après être passée par un maximum aux deuxième et troisième jour du traitement, revient à sa valeur antérieure (1 200 ml par 24 heures en moyenne au huitième jour). De même, l'élimination journalière d'électrolytes retombe aux taux observés antérieurement, après un « pic » également situé aux deuxième et troisième jours. Ce fait est surtout net pour l'élimination des chlorures, qui, de 294 mEq/24 heures avant traitement (moyenne de six cas), passe à 370,5 mEq le second jour, puis redescend à 290 mEq le cinquième jour. La natriurèse, de 157 mEq par 24 heures en moyenne avant traitement (sept cas), passe à 185 mEq au deuxième jour, et reste encore nettement supérieure aux valeurs de départ le cinquième jour (172 mEq/24 heures). L'élimination potassique enfin, de 63 mEq/24 heures avant traitement (moyenne de sept cas), atteint 75,3 mEq le deuxième jour et retrouve son taux initial le cinquième jour — (63,6 mEq).

Les variations de l'urée sanguine sont dépourvues de signification : si, chez chaque sujet pris isolément, on enregistre des chutes ou des augmentations plus ou moins importantes, la valeur moyenne calculée sur l'ensemble du groupe est, au huitième jour du traitement, absolument identique à la valeur initiale : 0,28 g/l, valeurs extrêmes, 0,26 à 0,42. Chez un sujet revu après un mois de traitement continu, on note une augmentation modérée de ce chiffre, qui passe de 0,32 à 0,50 g/l, mais qui peut être due à une modification du régime alimentaire, puisque la concentration uréique urinaire de ce même jour est élevée et correspond à une excrétion quotidienne de 15,0 g d'urée, supérieure aux valeurs antérieurement notées chez le même sujet. De plus, les épreuves fonctionnelles rénales de ce sujet se sont avérées identiques aux

valeurs de départ : nous sommes donc en droit d'attribuer cette augmentation isolée de l'urée sanguinè à un facteur extra-rénal.

La quantité d'urée éliminée quotidiennement reste inchangée après huit jours de traitement (valeur moyenne, 14,1 g/24 heures) pour l'ensemble de nos malades.

Dans un cas (JAC...), on vit apparaître dans le sédiment urinaire des cylindres hyalins et granuleux en fin de cure. Mais cette malade avait reçu, en même temps que la médication hypotensive, des sulfamides destinés à combattre une infection urinaire à *Klebsiella* ; il paraît justifié de rapporter la modification de la cytologie des urines aux effets conjugués de l'infection et du traitement bactériostatique, aucune altération semblable n'ayant été jusqu'alors observée chez nos autres malades traités par l'hydrochlorothiazide.

La clearance du mannitol subit peu de modifications au cours du traitement : si les variations individuelles sont imprévisibles, traduisant tantôt une amélioration, tantôt une diminution de la filtration glomérulaire, la valeur moyenne pour l'ensemble du groupe reste pratiquement inchangée : 95,0 ml/minute ; valeurs extrêmes 67 à 145, ceci en dépit d'une importante chute de la pression artérielle, qui, le jour où a été recommencée l'épreuve de clearance, ne s'élève plus en moyenne qu'à 15,6 pour la maxima (13 à 20) et à 10,0 pour la minima (8 à 13). On aurait pu s'attendre à une diminution de la filtration glomérulaire proportionnelle à la réduction de la pression hydrostatique des artères rénales. Or, il n'en est rien. Il est donc permis de penser que l'amélioration du régime circulatoire s'est accompagnée d'une restauration du fonctionnement rénal, traduisant la levée de mécanismes inhibiteurs tels que la vasoconstriction pathologique des artéioles rénales notée par EVANS.

A l'appui de cette hypothèse, on peut invoquer l'amélioration notable de la clearance de l'acide para-amino-hippurique, qui passe d'une valeur moyenne avant traitement de 369 ml/minute à 438 ml/minute (valeurs extrêmes, 260 à 660 ml/minute). Dans la mesure où cette clearance peut être assimilée au flux plasmatique rénal, on peut conclure à une remarquable augmentation de la vascularisation rénale. A tout le moins, on se trouve en présence d'une indiscutable amélioration de la fonction tubulaire d'excrétion. Il faut cependant noter qu'une fois encore, les variations individuelles sont imprévisibles traduisant tantôt une diminution, tantôt une augmentation de la valeur fonctionnelle

TABLEAU IX

CLEARANCES DU MANNITOL ET DE L'ACIDE PARA-AMINO-HIPPURIQUE

avant et après huit jours de traitement associé Hydrochlorothiazide 50 mg + Résérpine, 0,3 mg
(Valeurs corrigées pour 1,73 m² de surface cutanée)

Nom	Age	Sexe	T.A. entrée	T.A. au repos	Clearances avant traitement				Clearances après traitement			
					T.A.	Mann.	PAH	% filtr.	T.A.	Mann.	PAH	% filtr.
Ber...	56	M	26 / 17	20,5 / 12	20,5 / 12	88,5	266	33,2	17 / 11	85	425	20,0
God...	49	F	22 / 14	18 / 12	19 / 11	80	385	20,8	14 / 9	79	286	27,6
Hup...	51	M	17 / 10	15,5 / 11	15,5 / 11	148	473	31,2	13 / 10	81	592	13,7
Jac...	66	F	23 / 13	20 / 11	20 / 11	76	—	—	15 / 8	82,5	—	—
Jea...	59	M	20 / 10	20 / 11	19 / 11	104	402	25,8	15 / 10	94,5	380	24,8
Lac...	56	F	23 / 12	19 / 11	19 / 11	91	421	21,6	15 / 9	126	460	27,4
Mac...	54	M	24 / 16	24 / 14	24 / 14	99	253	39,0	16,5 / 10	145	660	22,0
Mac... après un mois (*)	»	»	—	—	—	—	—	—	—	96	303	31,6
Pie...	50	M	27 / 15	24 / 13	25 / 15	83,5	387	21,6	20 / 13	67	260	25,8
Moyenne ..	55		22,7 / 13,3	20,1 / 12,4	20 / 12	96,2	369	27,6	15,6 / 10	95,0	438	23,0

(*) Cette observation n'entre pas dans le calcul des moyennes.

du tube rénal. Cette réaction favorable ou non du parenchyme excréteur envers la normalisation de la pression artérielle ne peut-elle être considérée comme un témoin de l'organicité de l'atteinte rénale, un rein au système vasculaire sclérosé sous l'influence d'une hypertension ancienne ou évolutive s'adaptant moins aisément à un nouveau régime circulatoire qu'un rein anatomiquement sain ?

Il est certain que l'étude histologique du tissu rénal par ponction-biopsie permettrait de résoudre ce problème. Il nous paraît cependant contre indiqué de pratiquer systématiquement un tel examen, non dénué de risques, chez des sujets dont l'état ne le justifie pas de façon absolue.

Quoi qu'il en soit, la réalité de l'amélioration obtenue chez la majorité de nos malades est confirmée par la tendance à la normalisation de la fraction de filtration, qui s'abaisse à une valeur moyenne de 0,23 (valeurs extrêmes, 0,20 à 0,27).

TABLEAU X

VARIATIONS DES LIQUIDES EXTRACELLULAIRES
AU COURS DU TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION

Observations	Avant traitement		Après traitement	
	Plasma (litres)	Liq. interst. (litres)	Plasma (litres)	Liq. interst. (litres)
Ber... ..	2,40	8,500	2,72	10,900
God... ..	1,80	8,900	1,78	8,400
Jac... ..	1,87	9,200	1,99	9,680
Jea... ..	3,42	11,850	3,00	12,350
Lac... ..	4,03	19,800	3,37	17,900
Mac... ..	3,48	—	3,33	—
<i>Moyenne</i>	2,83	11,65	2,69	11,84

CONCLUSIONS.

L'amélioration de la vascularisation rénale résultant d'un traitement associé par l'hydrochlorothiazide et la réserpine chez les hypertendus artériels, mise en évidence par notre étude, présente un double intérêt, pratique et théorique.

Nos résultats confirment en effet l'innocuité du traitement de l'hypertension par des cures prolongées de diurétiques benzothiadiaziniques, même chez des sujets au fonctionnement rénal amoindri, et autorisent un large emploi de ces médicaments dans ce domaine. Ils mettent également en relief le renforcement marqué de l'activité des hypotenseurs habituels sous l'influence de ce nouveau natriurétique : on observe sous son action une chute spectaculaire des chiffres tensionnels, portant aussi bien sur la maxima que sur la minima. Cette rapide normalisation du régime circulatoire peut n'être pas sans inconvénients chez des sujets aux capacités circulatoires limitées, ainsi qu'en témoigne la diminution de la clearance de l'acide para-amino-hippurique dans un petit nombre de cas. Emprisons-nous de noter que cette altération fonctionnelle est restée isolée chez les malades, où elle fut une découverte d'examen systématique, et ne fut jamais responsable de troubles cliniques ou biologiques surajoutés.

D'un point de vue théorique, nos résultats peuvent apporter quelques éclaircissements sur le mode d'action des diurétiques sur l'hypertension artérielle. L'amélioration du fonctionnement rénal obtenue sous leur influence est due à la normalisation du régime circulatoire général, et non à une action directe sur le parenchyme rénal, puisque les clearances glomérulaires et tubulaires ne sont pas modifiées lors d'expériences de courte durée chez l'animal ou chez l'homme. C'est donc vers l'étude des modifications du système vasculaire que doit se porter notre attention. Les diurétiques natriurétiques sont susceptibles de modifier son comportement de deux façons : en réduisant son contenu et en altérant l'aptitude de ses parois à répondre aux stimuli hypertenseurs.

Les mesures de volume plasmatique que nous avons effectuées chez six malades mettent en évidence, après huit jours de traitement, des modifications peu significatives de cette valeur : le volume moyen pour l'ensemble du groupe passe de 2,83 litres à 2,69, mais on doit remarquer que ce volume augmente chez deux sujets, diminue chez trois et ne se modifie pas chez le sixième. On peut cependant retenir l'indication fournie par la diminution de la moyenne, qu'il sera utile de confirmer sur un groupe plus important de malades.

Chez cinq de ces malades, le volume des liquides interstitiels également mesuré avant et après huit jours de traitement varie de façon moins significative encore, en raison de la marge d'erreur plus importante de ce genre de mesure. La moyenne passe, pour l'ensemble du groupe, de 11,65 à 11,84 litres, on note deux dimi-

nutions et trois augmentations, dont deux se situent à la limite des erreurs de mesure.

Ces résultats sont assez proches de ceux enregistrés par d'autres auteurs : les perturbations du volume des liquides extracellulaires qui se produisent dans les premiers jours du traitement diurétique ne sont que temporaires et sont bientôt compensées par la réaction de l'organisme en réponse à la déplétion hydro-électrolytique. Ceci explique le peu de différence relevé entre les espaces de diffusion du sodium radio-actif, par exemple, avant et après quelques semaines de traitement.

Il est également possible que soit modifiée l'aptitude des parois vasculaires à répondre aux stimuli hypertenseur. TOBIAN et son école ont en effet mis en évidence les variations de la teneur de ces parois en sodium au cours des traitements hypotenseurs, et l'on sait combien les changements de concentration ionique peuvent perturber la motricité des cellules contractiles. Une telle hypothèse serait particulièrement intéressante, puisque l'on sait que les diurétiques benzothiadiaziniques sont susceptibles de renforcer considérablement l'action des médicaments ganglioplégiques sur l'hypertension artérielle. WANKO et FREIS (1958) estiment effectivement que l'administration de chlorothiazide à des sujets normaux est capable de modifier leur réponse à des stimuli presseurs (adrénaline) ou dépresseurs (ganglioplégiques, sans perturber les chiffres tensionnels au repos. Mais DUSTAN (1959), TAPIA (1957) estiment que les perturbations notées doivent être attribuées aux modifications du volume plasmatique survenues simultanément, et non à une action directe ou indirecte sur les parois vasculaires.

Le mécanisme d'action des diurétiques natriurétiques sur l'hypertension artérielle reste donc encore assez obscur, en dépit des nombreux travaux consacrés à son étude. Si les effets immédiats de ces médicaments s'expliquent assez bien, il n'en est plus de même de leur influence à lointaine échéance. Même la déplétion sodée, qui semble pourtant extrêmement probable, ne peut être confirmée par les mesures d'espace radio-sodium (celui-ci, diminué dans les premières semaines, remonte ensuite et dépasse sa valeur antérieure, alors que le résultat thérapeutique se maintient et que l'administration du médicament est poursuivie.

Il n'en reste pas moins que l'hydrochlorothiazide apporte une aide extrêmement précieuse au traitement de l'hypertension artérielle, renforçant les effets des hypotenseurs et permettant de

laisser les malades revenir à un régime alimentaire modérément salé sans le moindre effet défavorable pour leur tension artérielle, au seul prix d'une surveillance régulière de leur équilibre électrolytique plasmatique.

CONCLUSION

Au terme de cette étude clinique et biologique, les indications thérapeutiques de l'hydrochlorothiazide nous paraissent devoir s'établir de la façon suivante :

Tous les syndromes œdémateux, quelle qu'en soit l'étiologie, sont justiciables de la mise en œuvre, à titre symptomatique, d'un traitement par ce médicament, sous couvert d'une surveillance biologique appropriée à chaque cas.

Les insuffisances cardiaques décompensées figurent parmi les indications les plus fréquentes de ce nouveau diurétique : son action y est rapide, et la possibilité d'administration par voie orale permet l'instauration de traitements au long cours assurant une déplétion prolongée de la masse circulante, soulageant d'autant le travail du myocarde. Les seuls incidents à redouter sont, d'une part, la constitution d'une hyponatrémie par dilution, danger commun à tous les diurétiques puissants lorsque les conditions circulatoires sont dégradées à un point tel que la mobilisation des œdèmes n'est plus possible, et, d'autre part, la sensibilisation aux digitaliques lorsque le traitement fait chuter trop rapidement la kaliémie.

Les ascites cirrhotiques constituent un champ d'application un peu moins satisfaisant : les échecs y sont moins rares, et la tolérance est bien plus restreinte, rendant indispensable une étroite surveillance biologique et clinique, cherchant à déceler le moindre signe de précoma, s'efforçant de corriger l'hypokaliémie dès que sa valeur fléchit.

Les insuffisances rénales œdémateuses et les syndromes néphrotiques peuvent bénéficier d'un traitement symptomatique par ce diurétique atoxique qu'est l'hydrochlorothiazide. Il n'est pas jusqu'au mal de Bright lui-même qui ne puisse être partiellement soulagé grâce à l'action hypotensive du médicament. Il est curieux de constater que c'est parmi ces malades fragiles que l'on observe le moins d'incidents hypokaliémiques.

Les œdèmes d'origine endocrinienne peuvent être combattus par les diurétiques benzothiadiaziniques, soit à titre de médication complémentaire permettant d'attendre les effets d'un traitement étiologique, soit même employés seuls dans certains cas bénins tels que les œdèmes prémenstruels. Nous rapprocherons de ce domaine d'application les états gravidotoxiques et le syndrome pré-éclampique, où la déplétion rapide des milieux extracellulaires produite par l'hydrochlorothiazide prévient l'apparition des accidents aigus, tandis que son action en administration prolongée assure une prophylaxie à long terme de ces complications, sans danger pour le fœtus.

Nous noterons à titre d'applications accessoires le traitement adjuvant de l'obésité, et, à titre de curiosité, la réduction paradoxale du volume urinaire obtenu par l'administration d'hydrochlorothiazide chez les sujets atteints de diabète insipide.

Un second et très vaste domaine où l'efficacité de l'hydrochlorothiazide rend de précieux services est constitué par l'hypertension artérielle sous toutes ses formes : hypertension essentielle de la cinquantaine, hypertension maligne des sujets jeunes, hypertension à prédominance encéphalique, élévation tensionnelle secondaire à une atteinte rénale. Si l'emploi isolé du diurétique ne convient qu'à un nombre réduit de cas, l'association de ce produit aux traitements classiques, dérivés du *Rauwolfia*, hydrazinophthalazines, ganglioplégiques, augmente notablement le pourcentage de succès de ces médications et peut restaurer leur efficacité là où elle s'était épuisée.

Les incidents survenant en cours de traitement sont habituellement sans gravité et peuvent être rapidement combattus.

Le plus fréquent, de loin, est l'hypokaliémie, accompagnée de son cortège de troubles neurologiques, cardio-vasculaires et digestifs. Certaines affections y prédisposent tout particulièrement, telles les cirrhoses hépatiques. D'autres en rendent l'apparition plus dangereuse, telles les cardiopathies, où l'action toxique de la digitale est potentialisée, ou, une fois encore, les états d'insuffisance hépatique grave, où l'installation d'un coma hépatique peut être accélérée, mais où la reconstitution des réserves potassiques corporelles assurera un rétablissement rapide.

Un accident, relativement rare encore, mais dont la facilité d'administration des nouveaux diurétiques pourrait augmenter la fréquence, est l'hyponatrémie de dilution des œdémateux réfrac-

taires, syndrome dont l'apparition est fréquemment précipitée par l'abus des diurétiques. Il est donc recommandé de ne pas s'obstiner à poursuivre un tel traitement s'il s'avère incapable d'augmenter la diurèse et de ne pas laisser les malades en régime désodé strict si l'on prévoit une cure prolongée de diurétique.

L'hyperuricémie provoquée par les benzothiaziniques reste la plupart du temps, asymptomatique et régresse lors de l'interruption du traitement. L'apparition, rarissime, d'une crise de goutte sera justiciable des traitements habituels.

Un dernier lot d'incidents, enfin, relève des phénomènes de sensibilisation : apparition de purpura (GESINK, 1960) ou photosensibilisation (HARBER et collaborateurs, 1959). Le mécanisme immunologique a pu être démontré dans certains cas.

Nous mettrons à part les ictères et pancréatites survenant au cours de traitements prolongés par les diurétiques, mais dont l'imputabilité au traitement reste incertaine. La plupart de ces incidents ont été notés au cours de l'emploi du chlorothiazide, dont la découverte plus ancienne a permis une expérimentation clinique plus vaste, mais on commence à signaler des faits exactement superposables provoqués par l'hydrochlorothiazide, et l'on a observé des cas de sensibilisation croisée pour les deux médicaments (HARBER, 1960).

Les contre-indications de l'hydrochlorothiazide sont très réduites : sensibilisation aux sulfamides, insuffisance tubulaire rénale aiguë avec anurie sont les seuls cas pour lesquels ce produit soit formellement déconseillé.

En dépit des quelques incidents énumérés ci-dessus, l'hydrochlorothiazide apparaît comme une médication sûre, surtout si l'on adopte une posologie modérée et un mode d'administration discontinu, associés à une surveillance biologique régulière et à un renforcement de la teneur du régime alimentaire en potassium. Les avantages considérables qui résultent de son emploi contre-balancent largement ces inconvénients minimes.

Son mode d'action sur le mécanisme rénal de transport des électrolytes n'est pas encore élucidé, puisque ce mécanisme lui-même reste encore en grande partie hypothétique. Mais les effets qui en découlent témoignent de ce que ce produit se rapproche étroitement du diurétique idéal tel que le définissait FORD en 1958 : une substance agissant par voie orale, au moins aussi

efficace que les diurétiques connus jusqu'alors, provoquant une élimination équilibrée de chlore, de sodium et d'eau, ne modifiant pas les proportions de ces constituants dans les liquides extracellulaires et respectant l'équilibre acido-basique, dont l'effet se manifesterait rapidement, mais se poursuivrait inchangé lors des traitements de longue durée, permettant aux malades de suivre un régime alimentaire contenant un minimum de sel en tant que condiment, et dénuée d'effets secondaires toxiques.

Ce diurétique idéal n'existe, certes, pas encore, mais l'hydrochlorothiazide jalonne l'une des voies qui pourraient mener à sa découverte.

OBSERVATIONS

I. — SYNDROMES ŒDEMATEUX

A. — INSUFFISANCE CARDIAQUE

a) Asystolie globale

Observation n° 1.

BREN... Fernand, 67 ans. — Asystolie globale irréductible.

Importants troubles fonctionnels s'aggravant progressivement depuis un an. Dyspnée de decubitus. Précordialgies. A l'examen, œdèmes très étendus des membres inférieurs, remontant jusqu'à l'abdomen. Epanchement pleural droit récidivant rapidement. Hépatomégalie. Insuffisance mitrale fonctionnelle. L'E C. G. met en évidence de nombreuses extrasystoles polymorphes.

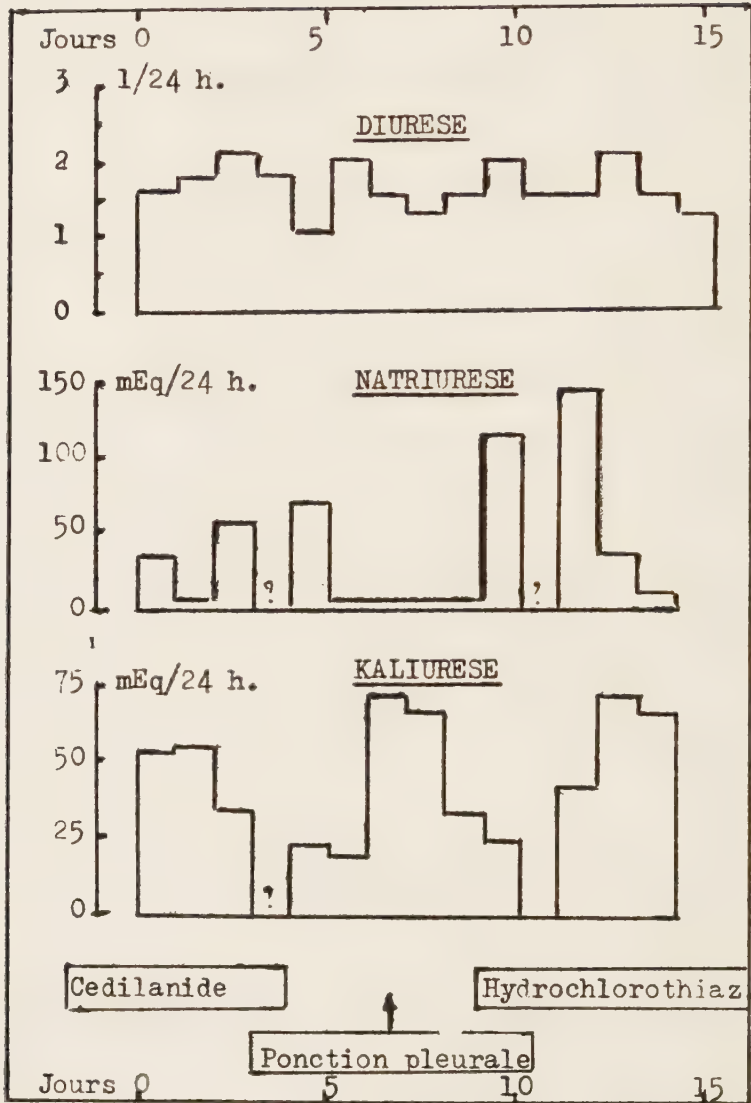
Les tonicardiaques, après avoir donné des résultats satisfaisants, voient leur action s'épuiser : bien que la diurèse soit sensiblement normale, la natriurèse est nulle et les œdèmes augmentent.

Seules les ponctions pleurales, qu'il faut répéter une ou deux fois par semaine, déclenchent, inconstamment, une brève polyurie et soulagent temporairement la malade.

Le tableau ci-contre (n° XI) schématise les résultats sur la diurèse et sur l'élimination urinaire des électrolytes d'une cure de tonicardiaques (Cédilanide) et d'une ponction pleurale. La Cédilanide ne fait éliminer que de faibles quantités de sodium, la ponction pleurale, par contre, reste sans action sur la natriurèse : le seul cation éliminé est alors le potassium.

Une cure d'hydrochlorothiazide est alors tentée, à raison de 50 mg par jour. La diurèse n'est pas influencée, mais la quantité de sodium rejetée augmente sensiblement jusqu'à atteindre une valeur normale. Puis elle revient à des niveaux très bas en dépit

TABEAU N° XI



Observation BRE...

Hydrochlorothiazide: 50 mg / jour + 2 g de ClK.
Ponction pleurale: 600 ml.

de la poursuite du traitement, tandis que l'élimination potassique augmente. Le traitement est alors suspendu.

Le résultat clinique est très médiocre, et ce cas est considéré comme un échec. Aucun incident thérapeutique n'est noté (ce malade reçut du chlorure de potassium à titre préventif).

Observation n° 2.

De BOUR... Claire, 65 ans. — Anasarque par insuffisance cardiaque chez une hypertendue obèse (101 kg).

Œdèmes des membres inférieurs très importants, remontant jusqu'à la racine des cuisses. Lame d'ascite. Paroi thoracique œdématisée. Discret épanchement pleural bilatéral.

A l'auscultation, bruit de galop gauche. Tension artérielle, 22/8.

Concentration uréique urinaire très basse (2,3 g/24 heures), mais urée sanguine normale, absence d'éléments anormaux dans le sédiment urinaire, malgré une oligurie marquée (250 ml/24 heures).

Un traitement continu par l'hydrochlorothiazide (200 mg par jour) est entrepris.

Durant trois jours, la diurèse oscille aux alentours de 1 300 ml, puis redescend progressivement à 800 ml. La concentration uréique s'améliore, passant à 6,7 g/l. La natriurèse, qui était très basse avant traitement (10 à 20 mEq/24 heures), augmente notablement (184 mEq), tandis que la kaliurèse est apparemment peu influencée.

Cependant, au bout de huit jours de ce traitement à fortes doses, apparaissent des troubles digestifs, nausées, vomissements, constipation, et des perturbations neurologiques, paresthésies, asthénie intense, sensation de malaise. La kaliémie, de 3,97 mEq/l avant traitement, s'est abaissée de 2,9 mEq/l. Il existe également une très légère alcalose : réserve alcaline à 51 volumes, chlorémie à 3,05 g/l (au lieu de 3,45 g/l au départ).

Le traitement est alors interrompu avant la fonte totale des œdèmes, mais le résultat obtenu est déjà très satisfaisant. L'augmentation de la diurèse ne persistera que trois à quatre jours après l'arrêt du traitement, de même que l'augmentation de la concentration uréique urinaire.

Observation n° 3.

ROY... Maurice, 60 ans. — Hyposystolie chez un coronarien.

Bronchiteux chronique, ayant présenté, quelques années auparavant, une mycose pulmonaire et souffrant de rhume des foins.

Entre au service pour dyspnée d'effort très accentuée, précordialgies, palpitations, œdèmes bimalléolaires.

A l'examen, sujet cyanosé. Œdèmes bimalléolaires vespéraux. Tension artérielle, 18/11. L'E. C. G. met en évidence des signes d'ischémie-lésion sous-endocardique antérieure étendue.

Un traitement de quatre jours par l'hydrochlorothiazide à la dose quotidienne de 200 mg fait totalement disparaître les œdèmes. Ceux-ci réapparaîtront cependant quelque temps après la cessation du traitement.

Pas d'incidents thérapeutiques. La kaliémie ne s'abaisse que modérément de 4,7 à 4,2 mEq/l, mais la réserve alcaline passe de 52 à 65 volumes, la chlorémie s'abaisse de 3,28 à 2,44 g/l et le pH s'élève jusqu'à 7,60 : il se développe donc une alcalose hypochlorémique nette en cours de traitement, sans traduction clinique.

b) Cœur pulmonaire chronique

Observation n° 4.

BON... Joseph, 61 ans. — Début de cœur pulmonaire chronique chez un bronchiteux chronique.

Bronchiteux suivi au service depuis plusieurs années. Entre pour un nouveau séjour à l'occasion d'une accentuation de sa dyspnée. A l'examen, cyanose marquée. Dyspnée continue. Nombreux ronchus et sibilances dans les deux champs pulmonaires. Hépatomégalie avec reflux hépato-jugulaire. Tension artérielle, 12/7.

Le malade reçoit une cure de quatre jours d'hydrochlorothiazide à la dose quotidienne de 200 mg.

Sous l'effet de ce traitement, l'amélioration de l'état cardiaque est très sensible et les troubles fonctionnels régressent de façon persistante. Le malade perd du poids, sa diurèse augmente,

l'élimination des électrolytes est modérément renforcée, et il se développe une légère alcalose hypochlorémique hypokaliémique (en fin de traitement, réserve alcaline à 64 volumes, pH à 7,50, kaliémie à 3,6 mEq, chlorémie à 2,56 g/l).

Observation n° 5.

DAR... Robert, 53 ans. — Asystolie globale chez un bronchiteux chronique.

Dyspnée d'effort apparue depuis six mois. Arythmie extrasystolique. Lors de l'entrée du malade, œdèmes bimalléolaires très accusés, hépatomégalie de trois travers de doigt, souffle systolique en écharpe à maximum endapexien. Tension artérielle, 10,5/8. L'E. C. G. met en évidence une extrasystolie auriculaire et ventriculaire. Axe vertical.

Ce malade recevra deux traitements successifs par l'hydrochlorothiazide à la dose de 200 mg par jour durant quatre jours. Entre les deux cures, le stock potassique corporel est restauré par l'administration de chlorure de potassium « per os » à la dose de 2 g par jour. Le malade reçoit, en outre, un traitement continu par l'amide procainique.

La première cure n'aboutit qu'à une régression incomplète des œdèmes. La seconde, par contre, obtient un assèchement total et une nette amélioration de l'état général, permettant la sortie du malade.

Les modifications électrocardiographiques enregistrées à la fin de la première cure sont remarquables : les extrasystoles sont disparues, il subsiste un micro-voltage avec signes d'ischémie sous-endocardique antérieure étendue.

Mais un nouvel enregistrement pratiqué après la seconde cure se révèle identique au premier, avec extrasystolie auriculaire et ventriculaire et signes d'ischémie sous-endocardique antérieure étendue.

Il est à noter qu'une chute assez importante de la kaliémie s'est produite au cours de la première cure (de 5,0 à 3,4 mEq/l), tandis que le potassium plasmatique reste constamment bas lors de la seconde cure (il passe de 3,6 à 3,2 mEq/l), sans que ces variations ne se traduisent cliniquement dans l'un et l'autre cas.

Observation n° 6.

PAR... Louis, 57 ans. — Hyposystolie chez un bronchiteux chronique.

A l'entrée pour un nouveau séjour, dyspnée très accentuée, cyanose discrète, hyposystolie avec œdèmes bimalléolaires importants, hépatomégalie, râles congestifs des deux bases pulmonaires. Galop présystolique. Tension artérielle, 13,5/9. L'E. C. G. met en évidence une hypertrophie-surcharge droite sur un cœur à pointe en arrière, et une hypertrophie auriculaire. (Axe, — 115°).

Urines peu abondantes (500 ml/24 heures).

Un premier traitement de quatre jours à la dose quotidienne de 200 mg d'hydrochlorothiazide n'entraîne qu'une régression incomplète des œdèmes en dépit d'une importante perte de poids (4 kg) et d'une augmentation notable de la diurèse qui passe à 2 litres par 24 heures.

Des essais thérapeutiques par l'acétazolamide, puis par la mercaptomérine sodique après acidification par le chlorure d'ammonium ne produisent aucune augmentation de la diurèse et les œdèmes restent stationnaires.

Une seconde cure d'hydrochlorothiazide est alors entreprise, et assèche totalement les œdèmes. Chaque cure produit une alcalose plus ou moins marquée.

Les résultats biologiques de la première cure sont schématisés sur le tableau n° XII. La première valeur indiquée correspond aux taux notés avant traitement (moyenne de plusieurs dosages lorsque ceux-ci ont été pratiqués, ou valeurs enregistrées la veille de la mise en route du traitement). La seconde correspond au second jour de traitement et la dernière à la fin du traitement (cinquième jour).

c) Maladie mitrale avec thrombose auriculaire

Observation n° 7.

PAI... Marguerite, 56 ans. — Maladie mitrale décompensée compliquée de thrombose auriculaire.

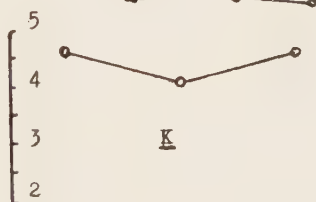
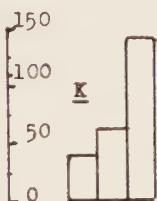
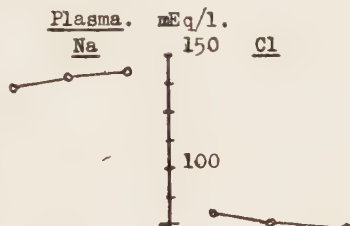
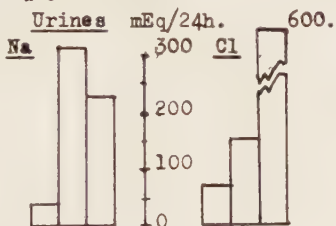
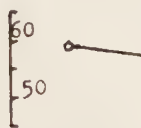
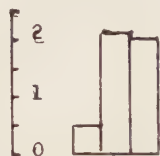
Fièvre persistante, résistant aux antibiotiques, évoluant depuis plusieurs mois chez une malade porteuse d'une maladie mitrale

TABLEAU N° XII

Observation PAR...

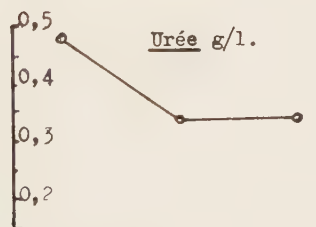
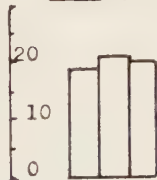
Diurèse 1/24h.

Poids Kg.



Urée g/24h.

Urée g/l.



séquelle d'un rhumatisme articulaire aigu datant de vingt ans. Depuis quatre mois, décompensation cardiaque s'aggravant progressivement : simple dyspnée d'effort, puis de décubitus, œdèmes de plus en plus étendus. Ne quitte plus le lit depuis trois mois.

A l'examen, état général médiocre, fièvre irrégulière, œdèmes déclives importants, râles congestifs aux deux bases. Arythmie complète, éclat de B1, dédoublement de B2, souffle systolique endo-apexien, souffle diastolique intense au foyer pulmonaire. L. E. C. G. met en évidence une tachyarythmie complète avec de nombreuses extrasystoles polymorphes ; phases de bigéminisme.

Diurèse de 500 ml au maximum par vingt-quatre heures. natriurèse nulle.

Un traitement anticoagulant ne peut être maintenu en raison de l'apparition d'abondantes hématuries après chaque administration d'anti-vitamine K, même aux doses les plus faibles.

Une cure d'hydrochlorothiazide, précédée de quatre jours de traitement par la delta-cortisone (40 mg/jour) est entreprise (hydrochlorothiazide : 50 mg par jour durant trois jours). Le résultat clinique est médiocre, les œdèmes régressent très faiblement, la dyspnée est inchangée ; cependant, la diurèse reste supérieure à un litre pendant trois jours, et la natriurèse atteint 100 mEq/24 h. La kaliurèse s'élève également, ne dépassant pas 50 mEq/24 h., mais restant supérieure aux chiffres antérieurs durant cinq jours.

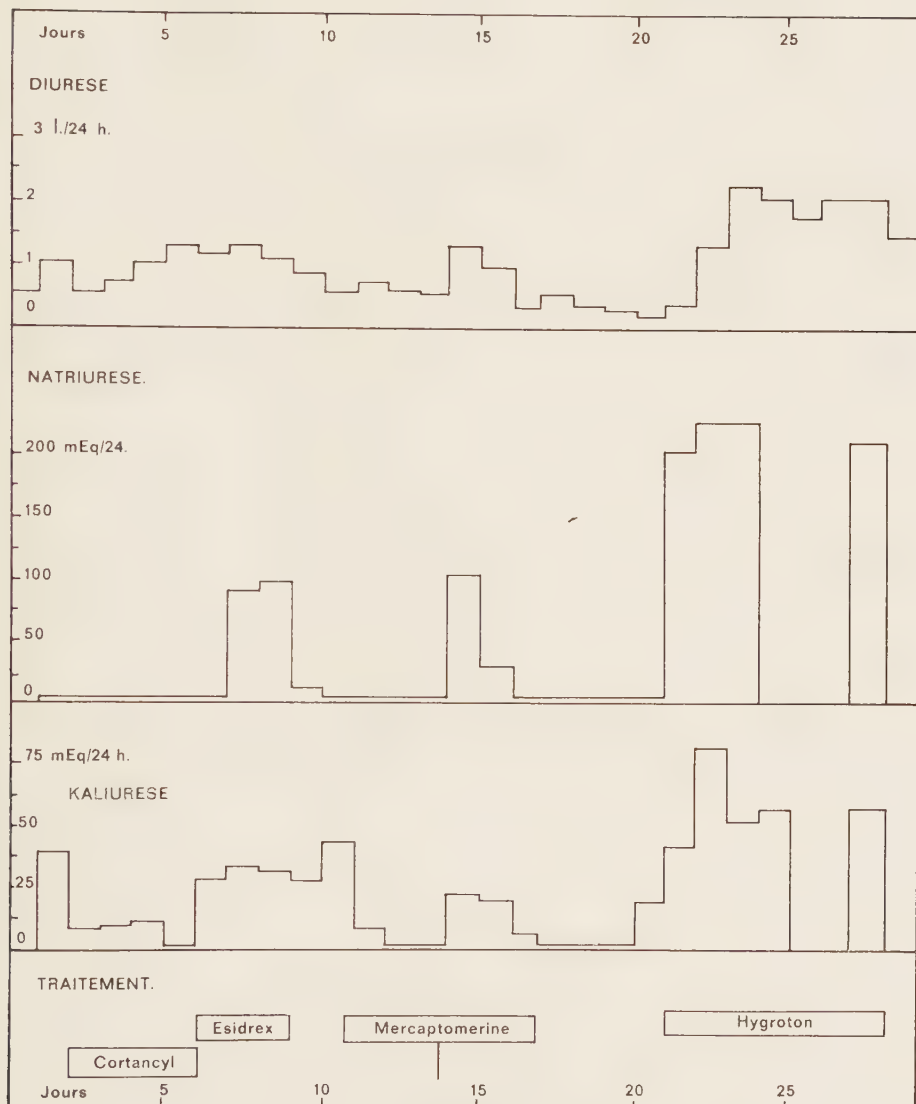
Une injection de mercaptomérine n'est guère plus efficace : diurèse et natriurèse ne reviennent que pendant deux jours aux valeurs normales.

Une cure d'hygroton (200 mg par jour) produit alors une diurèse spectaculaire. La natriurèse dépasse 200 mg par vingt-quatre heures durant plusieurs jours, la kaliurèse s'élève également aux environs de 50 mEq/24 h., les œdèmes fondent très rapidement et l'état de la malade se transforme très heureusement. Biologiquement, on observe une chute importante de la kaliémie, en dépit de l'administration de suppléments de chlorure de potassium : le taux du potassium plasmatique oscille autour de 2,5 mEq/l. en fin de traitement. On suspend donc l'administration du diurétique. Malheureusement, un accident de thrombose auriculaire extensive emporte la malade quelques jours après.

Les résultats de ces divers traitements sont schématisés sur le tableau n° XIII.

TABLEAU N° XIII

Observation PAI...



Cortancyl : 40 mg par jour durant 4 jours.

Esidrex : 50 mg d'hydrochlorothiazide par jour durant 3 jours.

Hygroton : 200 mg par jour durant 7 jours.

B. — ŒDEMES D'ORIGINE HEPATIQUE - CIRRHOSSES

Observation n^o 8.

AUF... Marie, 63 ans. — Cirrhose éthylique décompensée. Ictère de type rétionnel.

Depuis six ans, douleurs post-prandiales, vomissements bilieux, hépatomégalie. Laparatomie exploratrice en 1955 : gros foie granité. Biopsie : tissu fibreux, infiltré d'éléments mononucléés, avec stéatose discrète, évoquant l'hypothèse d'une cirrhose évolutive.

Actuellement, ascite considérable, œdèmes des membres inférieurs, circulation collatérale de type Cruveilhier-Baumgarten, hépatomégalie importante, ictère de type rétionnel, urines foncées, selles décolorées. Troubles hémorragiques.

Bilan biologique très perturbé, typique d'un état cirrhotique.

Oligurie (250 ml/24 h), natriurèse insignifiante.

Traitée par 200 mg d'hydrochlorothiazide par jour durant quatre jours.

Cliniquement, le résultat se borne à une stabilisation temporaire de l'ascite.

L'évolution des constantes biologiques plasmatiques et urinaires est résumée dans le tableau n^o XIV. La diurèse ne s'élève que faiblement (750 ml/24 h.) et l'oligurie se réinstalle dès la cessation du traitement, tandis que la natriurèse atteint 165 mEq/24 h. et la chlorurèse 366 mEq. La kaliurèse est faiblement influencée. Cependant, la kaliémie s'abaisse considérablement, passant de 4,3 à 2,7 mEq/l.

Observation n^o 9.

DEM... Emilien, 62 ans. — Cirrhose éthylique décompensée.

Ethylique chronique, ayant déjà présenté une polynévrite toxique.

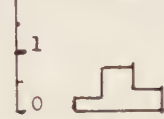
Entré au service en précoma hépatique. Dénutrition considérable. Ascite, œdèmes des membres inférieurs, troubles hémorragiques. Bilan biologique typique de cirrhose.

TABLEAU N° XIV

Observation AUF...

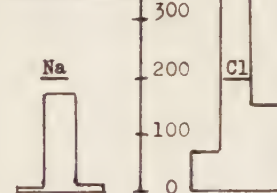
Diurèse

2 l/24 h.

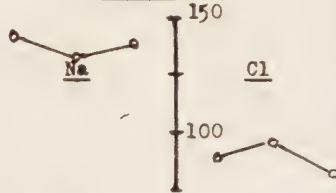


Ce malade, difficilement transportable, n'a pu être pesé.

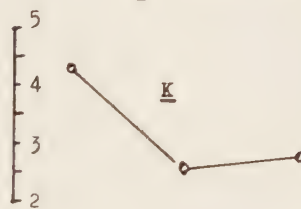
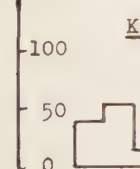
Urines mEq/24 h.



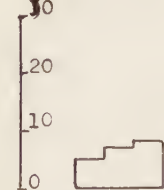
Plasma mEq/l.



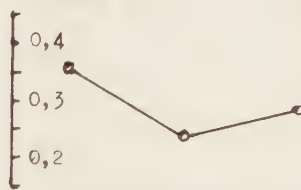
150



Urée g/24 h.



Urée g/l.



La diurèse est relativement abondante (1 000 à 1 500 ml/24 h.), mais les urines ne renferment que des traces de sodium.

Un traitement par l'hydrochlorothiazide à la dose quotidienne de 200 mg durant quatre jours provoque une augmentation importante de la diurèse (3 500 ml le premier jour, 2 500 le second) qui persiste après arrêt du diurétique. La natriurèse se normalise, la kaliurèse est peu influencée, et l'élimination uréique passe de 2,4 à 9,6 g/24 h. Mais la kaliémie s'abaisse de 5,1 à 3,8 mEq/l. (en dépit de suppléments de potassium).

Cliniquement, l'amélioration est remarquable : perte de poids de 8 kg en cinq jours, régression rapide de l'ascite, assèchement des œdèmes, forte amélioration de l'état général.

Observation n° 10.

DOY... Irma, 61 ans. — Ethylisme chronique. Lithiase biliaire. Insuffisance hépatique et rénale discrète.

Depuis quatre ans, épisodes douloureux de l'hypochondre droit. Malade examinée à l'occasion d'un de ces épisodes. Empâttement de l'hypochondre droit, œdèmes bimalléolaires

Bilan biologique sensiblement normal en dehors d'une accélération de la vitesse de sédimentation. Concentration uréique urinaire basse.

Une cure unique d'hydrochlorothiazide à la dose de 200 mg par jour pendant quatre jours assure un assèchement total des œdèmes et permettra au chirurgien d'intervenir dans de bonnes conditions quelques jours plus tard pour une lithiase vésiculaire et cholécystienne.

Biologiquement, on note une élévation de la diurèse qui passe de 1 250 à 1 750 ml/24 h., et de la natriurèse, qui atteint 223 mEq/24 h. Les perturbations plasmatiques sont peu importantes, en dehors d'une baisse de la chlorémie.

Observation n° 11.

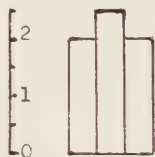
GUE... Marcelle, 61 ans. — Cirrhose éthylique décompensée.

Ethylique chronique. Ascite apparue progressivement depuis trois mois. Œdèmes des membres inférieurs, fragilité capillaire. Insuffisance cardiaque discrète.

TABLEAU N° IV

Observation DEM...

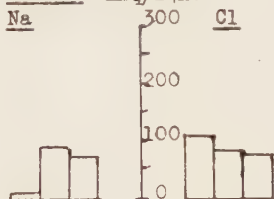
Diurèse 1/24h.



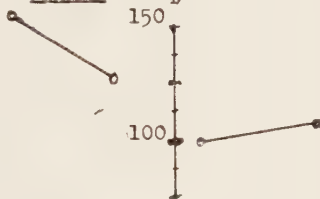
Poids Kg.



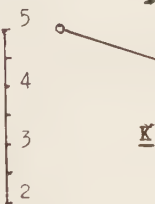
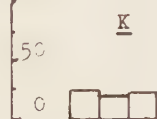
Urines mEq/24h.



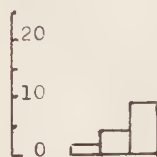
Plasma. mEq/l.



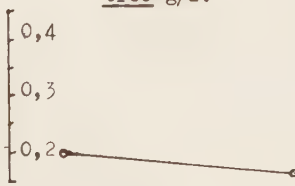
100



Urée g/24h.



Urée g/l.



Bilan biologique typique de cirrhose.

Oligurie (400 ml/24 h.).

Les injections de mercaptomérine et les tonicardiaques sont pratiquement sans action sur la diurèse, qui ne dépasse pas 750 ml sous leur influence. Les ponctions d'ascite doivent être répétées fréquemment.

Une première cure d'hydrochlorothiazide (200 mg par jour durant quatre jours) est peu efficace, ne modifie pas l'ascite, ni les œdèmes, la diurèse ne dépasse pas 900 ml/24 h., mais la kaliémie, déjà basse initialement (2,6 mEq/l.) s'abaisse jusqu'à 2,0 mEq/l., sans que ce fait se traduise cliniquement.

Une seconde cure, de même durée, mais à doses moitié moindres (100 mg par jour) est entreprise une fois la kaliémie revenue à un niveau proche de la normale, et sous couvert de suppléments de chlorure de potassium (2 à 4 g par jour en perfusion lente). En dépit de ces précautions, la kaliémie chute rapidement à 2,2 (deuxième jour), puis 1,7 mEq/l. (cinquième jour) et, cette fois, apparaissent des troubles cliniques (asthénie, tremulation, diarrhée) et électrocardiographiques (troubles de la repolarisation de type métabolique).

Le résultat clinique sur l'ascite et les œdèmes est, par contre, extrêmement satisfaisant : l'ascite régresse en huit jours.

Observation n° 12.

LIE... Angèle, 59 ans. — Cirrhose éthylique atrophique décompensée.

Ascite apparue progressivement depuis quelques mois. Œdèmes importants des membres inférieurs. Ethylisme non avoué. Foie atrophique.

Bilan biologique typique de cirrhose.

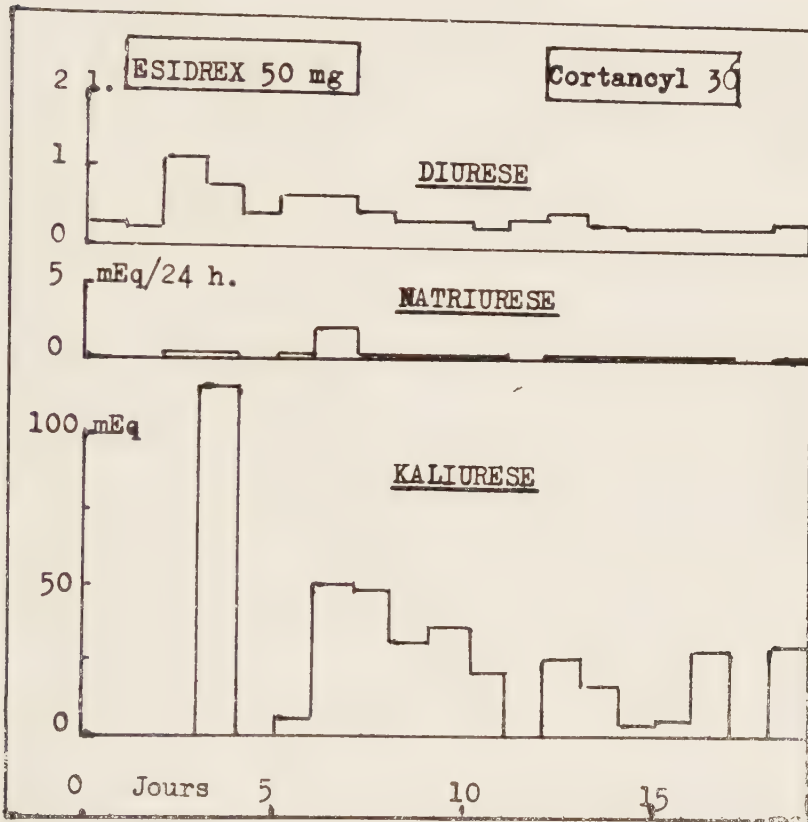
Oligurie (250 à 400 ml/24 h.). Natriurèse nulle.

Les ponctions d'ascite doivent être répétées tous les huit jours, soustrayant jusqu'à huit litres de liquide.

Une cure d'une semaine d'hydrochlorothiazide à la dose quotidienne de 50 mg, associée à l'administration de 2 g de

chlorure de potassium par jour, augmente temporairement la diurèse (1100 ml le premier jour, 750 le second, 500 les jours suivants), mais la natriurèse est à peine influencée, seule la kaliurèse s'élève.

L'évolution de l'ascite n'est pratiquement pas influencée. Aucun incident hypokaliémique n'est noté.



Observation n° 13.

NIC... *Franceline*, 54 ans. — Cirrhose éthylique décompensée.

Ethylique chronique, amaigrie, asthénique, anorexique, sub-fébrile. Ascite importante entraînant une gêne respiratoire croissante.

Subictère conjonctival. Fragilité capillaire. Hépatomégalie considérable.

Bilan biologique typique de cirrhose.

Oligurie marquée (300 à 350 ml/24 h.). Elimination sodée nulle.

Une première cure d'hydrochlorothiazide n'a que peu d'effet sur la diurèse et sur la natriurèse, en dépit des doses élevées (200 mg par jour durant quatre jours). Le seul avantage obtenu est une stabilisation temporaire de l'ascite, qui n'aura pas à être ponctionnée dans les quinze jours suivants. Mais la kaliémie et la chlorémie se sont notablement abaissées au cours du traitement, sans que la réserve alcaline et le pH ne se modifient.

Un traitement par la delta-cortisone n'obtient pas plus de succès.

Une seconde cure d'hydrochlorothiazide est mise en œuvre, aux mêmes doses que la première. La diurèse passe à 1 000 ml/24 heures, la natriurèse s'élève notablement et atteint 114 mEq/24 h. au second jour. La kaliémie, le pH et la réserve alcaline restent stables. L'ascite n'est pratiquement pas influencée, et l'évolution se poursuit inexorablement vers une issue fatale qui surviendra dix jours plus tard.

C. — ŒDEMES D'ORIGINE RENALE

Observation n° 14.

CHA... René, 48 ans. — Hypertension chronique d'origine rénale.

Hypertension artérielle découverte depuis deux ans, se traduisant par des troubles fonctionnels, céphalées, vertiges, insomnie. Albuminurie connue de longue date (service militaire).

A l'examen, tension artérielle 22,5/15. Clangor du deuxième bruit. Souffle systolique en écharpe discret. Œdèmes malléolaires.

Biologiquement : urée sanguine 0,48 g/l. Albumine urinaire 9 g/l. Le culot de sédimentation des urines renferme de nombreuses hématies, de nombreux cylindres hyalins et granuleux. La concentration uréique urinaire est de 11,2 g/l.

La tension artérielle rétinienne est à 52/100, les fonds d'yeux sont au stade I (signe du croisement).

Le malade reçoit un traitement de quatre jours d'hydrochlorothiazide à la dose quotidienne de 200 mg.

Les œdèmes disparaissent, la diurèse passe de 900 à 2 000 ml/24 h. Les bilans biologiques pratiqués dénotent une légère alcalose hypochlorémique, avec hausse modérée de la réserve alcaline et du pH. La kaliurèse reste stable. L'urée sanguine, enfin, s'abaisse à 0,32 g/l.

La tension artérielle descend à 17,5/9 cm de mercure, mais la tension artérielle rétinienne est peu influencée (50/95 en fin de traitement).

Ce malade sera suivi ultérieurement pour son hypertension artérielle, et les résultats des traitements associés Serpasil-hydrochlorothiazide mis en œuvre à cette occasion seront détaillés en même temps que les autres observations de maladie hypertensive.

Observation n° 15.

ODI... Pierre, 44 ans. — Néphrite chronique hypertensive, séquelle d'une glomérulonéphrite hématurique ancienne chez un malade au rhino-pharynx chroniquement infecté.

Vient consulter pour d'importants troubles subjectifs, céphalées, mouches volantes, vertiges, apparus récemment à la suite d'une nouvelle angine.

Dyspnée modérée, bouffissure de la face. Troubles gastro-intestinaux.

A l'examen, tension artérielle à 22/12. Eclat du second bruit et souffle systolique de base léger. Discrète hépatomégalie.

Urines peu abondantes (750 ml/24 heures). Albuminurie à 2,60 g/l. Dans le culot, quelques leucocytes isolés (14 600 par minute), nombreuses hématies (24 000 par minute) et quelques cylindres granuleux (194 par minute). Epreuve d'élimination de la P S. P. très perturbée (45 % du colorant éliminé en soixante-dix minutes).

Urée sanguine 0,50 g/l. Protidémie 83 g/l. Lipidémie 10,8 g/l. Cholestérolémie 3,60 g/l.

Un traitement par l'hydrochlorothiazide est entrepris à la dose quotidienne de 200 mg et poursuivi quatre jours.

Il permet d'obtenir la régression totale de la bouffissure du visage et une chute de la tension artérielle périphérique (15/11 en fin de traitement. La tension artérielle rétinienne est peu influencée (60/420 avant, 55/100 après traitement). La diurèse augmente modérément (1250 ml/24 h. au maximum), la natriurèse satisfaisante avant traitement et la kaliurèse restent stables, et les autres biologies ne montrent pas de perturbation significative des taux plasmatiques. L'urée sanguine ne se modifie pas. Bien qu'administré au décours d'une poussée évolutive de mal de Bright, l'hydrochlorothiazide a donc été remarquablement bien toléré et s'est montré fort actif tant sur le syndrome cédémateux que sur l'hypertension artérielle.

Observation n° 16.

VAX... *Hermanec*, 20 ans. — Néphrite chronique hypertensive azotémique hydropigène.

Néphrite chronique évoluant depuis six ans chez une malade au rhinopharynx chroniquement infecté.

A l'entrée, atteinte marquée de l'état général, asthénie, insomnie, dyspnée d'effort, troubles digestifs : nausées, vomissements. Céphalées et scotomes, sensation de brouillard devant les yeux.

OEdèmes de la face et des membres inférieurs, remontant jusqu'aux genoux.

Tension artérielle humérale à 20/14.

Urée sanguine avoisinant 1 gramme. Anémie hypochrome.

Albuminurie oscillant de 2 à 6 g l. Dans le sédiment des urines, 3000 hématies par minute, 6700 leucocytes, pas de cylindres. Épreuve d'élimination de la phénol-sulfonephthaleine très perturbée.

La diurèse est assez abondante (1500 ml/24 h.), les urines renferment une quantité normale de sodium, peu de potassium.

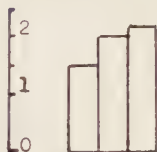
Un traitement par 200 mg d'hydrochlorothiazide par jour, durant quatre jours, augmente la diurèse qui passe à 2 l. par jour, mais la natriurèse s'annule, tandis que la kaliurèse s'élève fortement. Cependant, l'équilibre plasmatique reste stable, la kaliémie est à peine modifiée.

TABLEAU N° XVI.

Observation VAX...

Diurèse. 1/24h.

Poids Kg.



Urinées

Na
mEq/24h.



300

Cl
mEq/24h.



100

0

Plasma

Na



150

Cl
mEq/l.

100

0

K mEq/24h.

100



0

5

K mEq/l.

4

3

2

1

0,9

0,8

0,7

Urée

g/24h.

20

10

0



Urée g/l.

0,9

0,8

0,7

0,6

0,5

0,4

0,3

0,2

0,1

0

0

0

0,9

0,8

0,7

0,6

0,5

0,4

0,3

0,2

0,1

0

0

0

0

Cliniquement, on assiste à une régression totale des œdèmes, à une chute de la tension artérielle humérale (14/9), mais la tension artérielle rétinienne reste inchangée (minima 90 avant et après traitement).

Les modifications des électrolytes plasmatiques et urinaires sont résumées par le tableau XVI.

D. — SYNDROMES ŒDEMATEUX DIVERS

Observation n° 17.

GAR... Joséphine, 67 ans. — Œdèmes importants des membres inférieurs, anémie hypochrome, hypoprotidémie (origine carentielle probable).

Malade ayant de nombreux antécédents pathologiques : pleurésie ancienne, cholecystectomie, cystite, dyspepsie hypos-thénique.

Œdèmes des membres inférieurs remontant jusqu'à la racine des membres. Examen clinique normal par ailleurs.

Biologiquement, hypochromie nette (valeur globulaire 0,69) bien que la numération soit normale. Protidémie avoisinant 40 g/l. vérifiée à plusieurs reprises. Le reste du bilan biologique est normal.

Une première cure d'hydrochlorothiazide (200 mg/jour durant quatre jours) augmente nettement la diurèse, qui passe de 400 à 1 600 ml par jour et s'y maintient. Mais la natriurèse, pratiquement nulle, ne s'élève que faiblement en fin de cure, la kaliurèse s'abaisse jusqu'à 2,7 mEq/l. Les œdèmes ne régressent que très incomplètement.

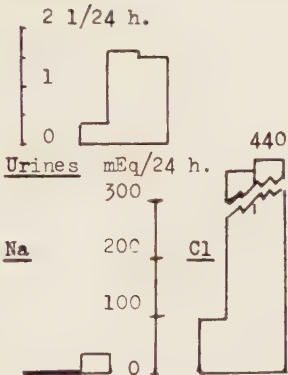
Une seconde cure, deux mois plus tard, aux mêmes doses, est suivie d'un excellent résultat : la diurèse passe à 2 650 ml/24 heures, la natriurèse à 210 mEq/24 heures, la kaliurèse reste basse, la kaliémie reste stable, et les œdèmes disparaissent totalement.

Les modifications électrolytiques plasmatiques et urinaires notées au cours de la première cure sont résumées sur le tableau XVII.

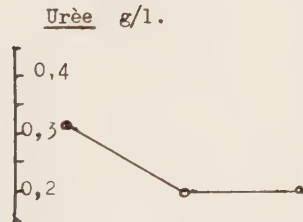
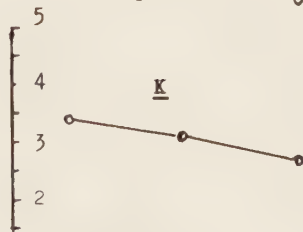
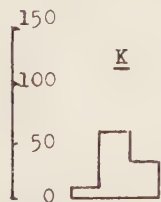
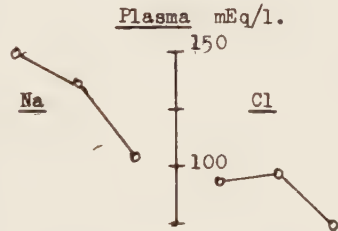
TABLEAU N° XVII

Observation GAR...

Diurèse



Cette malade, difficilement transportable, n'a pu être pesée.



Observation n° 18.

HAC... Agnès, 27 ans. — Œdèmes récidivants cryptogénétiques.

Cette malade a présenté trois ans auparavant un épisode fébrile dont l'étiologie n'a pu être éclaircie, suivi d'aménorrhée persistante.

Bon état général, mais œdèmes chroniques des membres inférieurs et oligurie.

De multiples bilans rénaux et hormonaux ne décèlent aucun facteur susceptible d'expliquer la persistance des œdèmes.

La malade recevra trois cures successives d'hydrochlorothiazide à la dose de 200 mg par jour durant quatre jours.

Le premier traitement provoque une importante augmentation de la diurèse, qui passe de sa valeur habituelle (200 à 400 ml) à 750 ml, puis à 1 100. La natriurèse dépasse 100 mEq/24 heures, la kaliurèse s'élève également jusqu'à atteindre 92 mEq/24 heures en fin de traitement, tandis que la kaliémie chute brutalement à 2,5 mEq/l et que s'installe un syndrome clinique d'hypokaliémie : asthénie intense, paresthésies, sensation de malaise, constipation, nausées. Les œdèmes régressent totalement, la perte de poids dépasse 2 kg. Les troubles hypokaliémiques rentrent dans l'ordre après la fin du traitement.

Une seconde cure, à doses moindres (50 mg/24 heures durant quatre jours) et accompagnée, à titre préventif, de l'administration de chlorure de potassium (2 g/jour) produit une augmentation identique de la diurèse avec fonte des œdèmes et diminution du poids. Mais les phénomènes hypokaliémiques réapparaissent, sans chute du potassium plasmatique.

Une troisième cure aux mêmes doses que la seconde aboutit au même résultat clinique : fonte des œdèmes, apparition de phénomènes de type hypokaliémique (rhéotome électronique : hypoexcitabilité du nerf et du muscle) du même type que précédemment, sans que la kaliémie ne descende au-dessous de 3,1 mEq/l, en dépit de suppléments alimentaires de potassium.

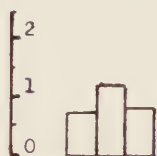
Les œdèmes, comme chaque fois, réapparaissent trois jours après l'arrêt du traitement. On tente alors l'administration de doses faibles (12,5 mg/jour) données de façon continue, toujours accompagnées de suppléments alimentaires de potassium. La

TABLEAU N° **XXVIII**

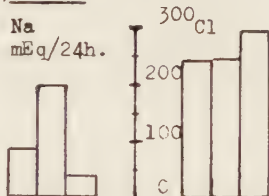
Observation HAC...

Diurèse 1/24h.

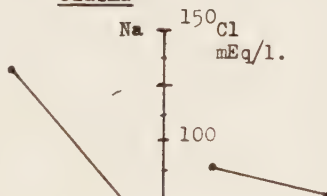
Poids Kg.



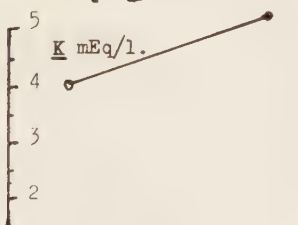
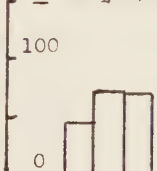
Urines



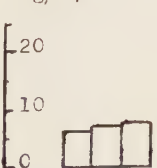
Plasma



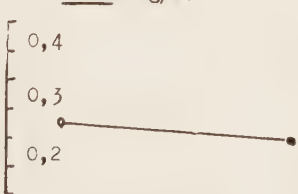
K mEq/24h.



Urée
g/24h.



Urée g/l.



diurèse passe à 600 ml/24 heures, on ne note plus de manifestations cliniques d'hypokaliémie, les œdèmes ne réapparaissent plus et la malade peut reprendre son travail.

Les résultats biologiques notés lors de la seconde cure sont résumés par le tableau n° XVIII.

Observation n° 19.

M^{me} FER... — Œdèmes cryptogénétiques chez une malade porteuse d'une exocervicite.

Œdèmes bimalléolaires prenant le godet, persistants, à l'origine desquels aucune étiologie ne peut être décelée cliniquement, biologiquement ou radiologiquement.

Un traitement par 200 mg d'hydrochlorothiazide durant quatre jours fait totalement disparaître les œdèmes, sans incident.

II. — HYPERTENSION ARTERIELLE

A. — TRAITEMENT PAR L'HYDROCHLOROTHIAZIDE SEUL

Nous avons traité cinq hypertendus par l'hydrochlorothiazide seul, sans médication hypotensive surajoutée. Deux de ces observations concernent des brightiques et sont mentionnées au chapitre précédent (n^{os} 14 et 16).

Deux autres malades ont subi ultérieurement un traitement médicamenteux associé (observation POR...), ou encore le traitement par l'hydrochlorothiazide s'insère entre des périodes de traitement associé (observation MUN...). Ces deux cas seront donc décrits dans le paragraphe B ci-dessous.

Observation n^o 20.

MAR... *Charles*, 37 ans. Hypertension d'origine rénale (mal de Bright évoluant depuis sept ans, hypertension connue depuis cinq ans). Evolution maligne.

Céphalées occipitales. Tension artérielle humérale à 21,5/14. Examen clinique négatif par ailleurs. Urée sanguine, 0,36 g/l. Albuminurie, 0,45 g/l. Débit de globules rouges et blancs par minute normal.

Fonds d'yeux : rétinite hypertensive de stade III - IV. Tension artérielle rétinienne minima 100, maxima imprenable. Aspect des fonds d'yeux : à droite, œdème bordant les vaisseaux, deux hémorragies striées sus-papillaires, un exsudat cotonneux le long des vaisseaux temporaux supérieurs. Vaisseaux sinueux. A gauche, même aspect d'œdème rétinien.

Un traitement par l'hydrochlorothiazide seul à la dose de 200 mg par jour durant quatre jours ramène la tension humérale à 18/12, la tension rétinienne à 75/140, tandis que l'aspect des fonds d'yeux se transforme très heureusement : l'œdème rétinien disparaît totalement, il ne reste plus que quelques plis le long des vaisseaux.

B. — TRAITEMENT PAR L'ASSOCIATION HYDRCHLOROTHIAZIDE - RESERPINE

Observation n° 21.

BEC... Marie, 74 ans. — Hypertension artérielle essentielle post-ménopausique connue depuis vingt ans associée à une sclérose pulmonaire.

Suivie une première fois six ans auparavant, à l'occasion de troubles subjectifs (céphalées occipitales attribuables à l'élévation de la tension artérielle (tension humérale : 24/16, tension artérielle rétinienne minima : 125 g, maxima imprenable, fonds d'yeux de stade II). Un traitement par l'association réserpine - L-hydrazinophtalazine est alors prescrit, et la malade est perdue de vue.

Elle revient nous consulter en 1959 pour céphalées occipitales et précordialgies. La sclérose artérielle s'est accentuée : une hémiparésie faciale droit de type central s'est constituée, et l'E.C.G. décèle une ischémie sous-endocardique antéro-latérale étendue. La malade se plaint d'ailleurs de dyspnée d'effort, et présente des œdèmes bimalléolaires.

Une première cure par l'association de doses quotidiennes de 50 mg d'hydrochlorothiazide et de 0,3 mg de réserpine, en traitement continu, est mise en œuvre. En quatre jours, la tension humérale descend à 17,5/10, puis à 15/9 le jour suivant. Mais au dixième jour, la malade se plaint de précordialgies, faisant craindre un infarctus du myocarde. Bien qu'aucun signe électrocardiographique, ni biologique, en vienne confirmer cette hypothèse, le traitement hypotenseur est suspendu par prudence.

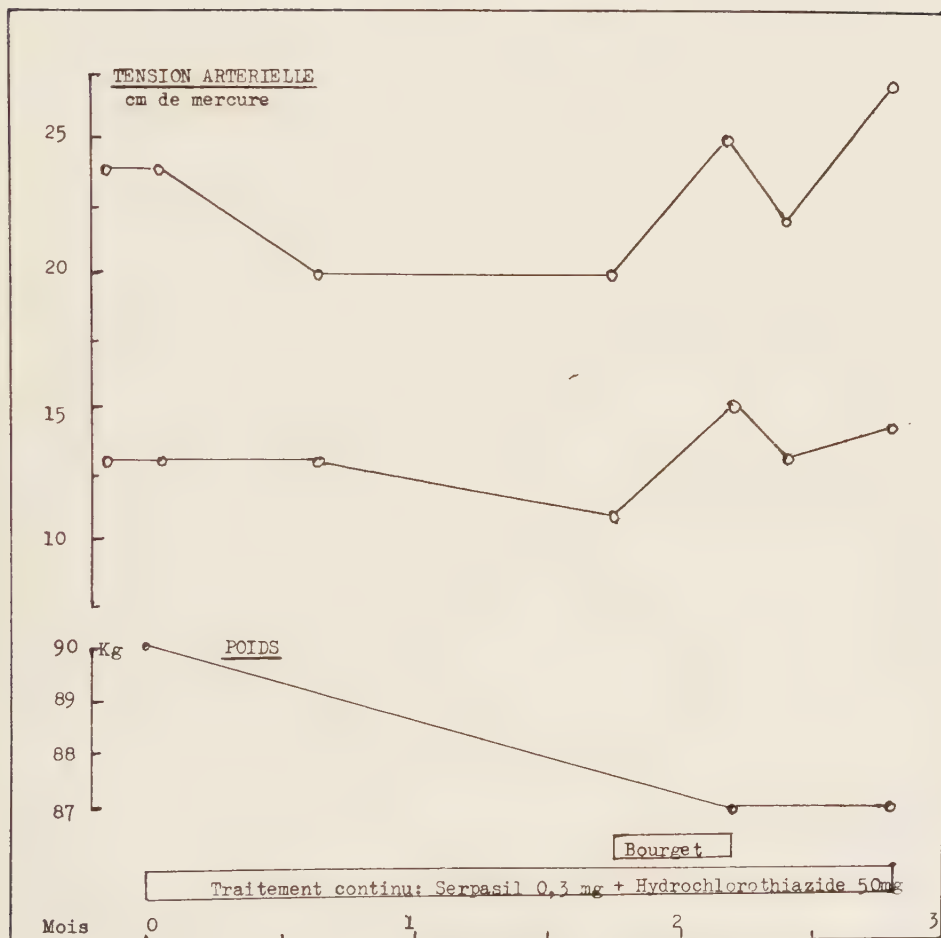
En quinze jours, la tension humérale remonte à 30/16.

Une seconde cure, aux mêmes doses que précédemment, est alors prescrite. La baisse de la tension est plus lente, il faut treize jours pour que les chiffres tensionnels se stabilisent entre 16/10 et 15/9. Au cours de ce traitement, le poids est passé de 78 à 73 kg.

Observation n° 22.

CAR... Aimée, 57 ans. — Hypertension artérielle de la ménopause évoluant depuis neuf ans.

TABLEAU N° Observation CAR...



Lors d'un premier épisode en 1954, où la malade se plaignait de céphalées occipitales intenses, avec une tension humérale oscillant entre 20/10 et 26/12, une tension artérielle rétinienne à 80/130, et un examen de fond d'œil montrant un spasme de l'artère centrale de la rétine, un traitement par l'association de réserpine, 0,75 mg/jour, et de 1-hydrazinophthalazine obtient d'excellents résultats, tant sur le syndrome subjectif que sur les chiffres tensionnels huméraux et rétiniens.

Revue en 1959 : réapparition des céphalées. La tension humérale oscille entre 25/15 et 30/16. Une première tentative thérapeutique par les extraits de *Rauwolfia* (Anaprel, Hydrosarpan, Serpasil), seuls ou associés, reste sans résultat.

On associe alors la prise quotidienne de 50 mg d'hydrochlorothiazide à la dose de 0,3 mg de réserpine, en traitement continu. La malade est suivie soixante et un jours.

Dans une première période, la tension maxima descend aux environs de vingt et s'y stabilise. La minima est peu influencée. Le poids diminue de 3 kg et les troubles subjectifs disparaissent.

Puis la malade se soumet de son propre chef à l'absorption quotidienne de solution de Bourget durant huit jours, tout en continuant le traitement hypotenseur. L'apport de sodium ainsi réalisé paraît déclencher une remontée progressive de la tension maxima, sans que les troubles subjectifs ne réapparaissent.

Nous devons noter que, chez cette malade, un régime désodé strict précédemment institué n'avait aucunement amélioré les chiffres tensionnels.

L'évolution des chiffres tensionnels est résumée par le tableau n° XIX.

Observation n° 23.

CHA... René, 48 ans. — Hypertension d'origine rénale. A déjà fait l'objet d'un traitement par l'hydrochlorothiazide seul à la dose de 200 mg par jour durant quatre jours, dont le résultat sur les chiffres tensionnels a été excellent (observation n° 14).

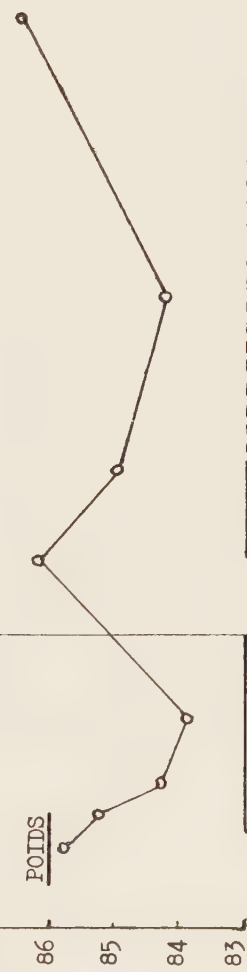
Un mois plus tard, un traitement associant 50 mg d'hydrochlorothiazide à 0,3 mg de réserpine est mis en œuvre de façon continue durant dix jours, à la suite de l'échec d'une cure de

TENSION ARTERIELLE
cm de mercure



Kg

POIDS



Esidrex 50 mg

E 50mg Hydrochlorothiazide 50 mg / j. 3 jours par semaine

Serpasil Traitement continu 0,30 mg par jour

Jours 0 5 8 Mois 1 2 3 4

huit jours par la seule réserpine. La tension humérale passe de 21/12 à 18/11, le poids diminue de 1,5 kg. Puis l'hydrochlorothiazide n'est plus prescrit que trois jours au début de chaque semaine, la réserpine étant toujours prise de façon continue. La tension, au bout de 93 jours, est à 16/11, bien que le poids soit revenu à son chiffre antérieur et que le malade ait repris son activité professionnelle. Aucun signe d'intolérance n'est noté, les bilans biologiques restent dans les limites de la normale, seuls persistent quelques vertiges. La chute tensionnelle n'a guère porté, cependant, que sur la maxima.

L'évolution du poids-et des chiffres tensionnels est résumée sur le tableau n° XX.

Observation n° 24.

COL... Annette, 59 ans. — Hypertension artérielle post-ménopausique connue depuis neuf ans. Thrombose de la veine temporale supérieure gauche de la rétine.

Les signes subjectifs et fonctionnels importants antérieurement ressentis (céphalées, bourdonnements d'oreilles, épistaxis à répétition) ont déjà fait mettre en œuvre divers traitements : Anapril, durant un mois, après lequel la tension artérielle reste à 21/13. Une trombose rétinienne survient à ce moment, traitée par les anti-vitamines K.

À l'entrée au service, sous l'influence du seul repos, la tension humérale s'abaisse à 15/9,5, mais la tension rétinienne reste élevée (70/140).

Un traitement continu par l'association d'hydrochlorothiazide (50 mg par jour) et de réserpine (0,3 mg par jour) est complété par l'administration de méprobamate.

La malade est revue en consultation après dix-sept jours de traitement : la tension humérale est revenue à ses chiffres antérieurs (22/13). Son poids ne s'est pas modifié, et aucun incident n'est signalé.

Devant cet échec, le traitement est suspendu.

Observation n° 25.

COR... Olga, 52 ans. — Hypertension post-ménopausique connue depuis neuf ans. Obésité.

Un premier traitement par la réserpine seule, en 1955, n'obtient aucun résultat : la tension artérielle reste à 23/14. On associe alors extraits totaux de *Rauwolfia* et dihydro-hydrazinophthalazine, mais les résultats de ce traitement ne peuvent être vérifiés, car la malade est perdue de vue.

Elle revient consulter, en 1959, pour des céphalées, une dyspnée d'effort, des insomnies.

On constate une tachycardie et un bruit de galop présystolique. La tension humérale est à 27/15, les fonds d'yeux présentent un signe du croisement et la tension artérielle rétinienne minima est à 100, la maxima est imprenable.

Un traitement continu par l'association de 50 mg d'hydrochlorothiazide et de 0,30 mg de réserpine est entrepris.

Après trois semaines, les troubles subjectifs sont disparus, mais la tension humérale oscille encore entre 28/16 et 30/16.

On surajoute alors la prise de dihydro-hydrazinophthalazine au traitement précédent, mais la malade est à nouveau perdue de vue, et les résultats de ce triple traitement associé ne peuvent être connus.

Observation n° 26.

FER... Jean, 68 ans. — Hypertension très anciennement connue (vingt ans). Sclérose artérielle. Poussées hypertensives paroxystiques.

Vient consulter pour céphalées, bourdonnements d'oreille, vertiges. Parésie du membre inférieur gauche. Dysarthrie, agraphie d'idéation, confusion. A l'examen : début d'état pseudo-bulbaire. Réflexe palmo-mentonnier, signe de Babinski bilatéral. Tension artérielle 28/13, la maxima atteindra même 30 cm de mercure.

Un traitement d'urgence par perfusion de gangliophégués fait diminuer la tension maxima (20/13). La tension rétinienne est alors à 45/80.

Puis l'administration continue de réserpine (0,3 mg par jour) et d'hydrochlorothiazide (25 mg durant cinq jours, puis 50 mg) permet d'obtenir en dix jours la normalisation des chiffres tensionnels (17-10). Aucun signe d'intolérance n'est noté.

Après un mois, la tension est à 19/11. Après trois mois, 20/10,5.

Observation n° 27.

GEN... Suzanne, 51 ans. — Hypertension artérielle ayant débuté lors de la ménopause, et datant de trois ans.

Découverte fortuite de l'élévation de la tension artérielle au cours d'une pneumopathie. Par la suite, apparition de troubles subjectifs, céphalées, bourdonnements d'oreille, insomnie. Tension humérale variant de 18/11,5 à 26/15.

Un premier traitement par la réserpine seule (0,3 mg/jour) stabilise les chiffres tensionnels à 18/11,5, mais les troubles subjectifs persistent. Les extraits totaux de *Rauwolfia*, puis des doses plus élevées de réserpine (0,4 mg/jour) n'empêchent pas les chiffres tensionnels de remonter à 25/12.

Un traitement continu par l'association de 0,3 mg de réserpine et de 50 mg d'hydrochlorothiazide est mis en œuvre. Aucun résultat n'est noté après quinze jours, bien que la malade suive un régime désodé et reçoive des sédatifs.

Après trois semaines, la tension est ramenée à 18,5/12 et le poids a diminué de 500 grammes.

Après un mois, une légère remontée tensionnelle à 23/13 est enregistrée bien qu'une nouvelle diminution de poids (1,2 kg) soit survenue.

Mais après deux mois, la tension est revenue à 18/12, alors que la malade a retrouvé son poids initial. L'apparition d'un dégoût alimentaire est combattue par l'adjonction modérée de sel à l'alimentation, sans conséquences fâcheuses pour la tension artérielle. On passe ensuite à un traitement discontinu par l'hydrochlorothiazide (cinq jours par semaine), mais la malade est perdue de vue et les résultats de cette dernière cure ne sont pas connus.

Observation n° 28.

GIR... Marcel, 49 ans. — Hypertension artérielle chez un obèse diabétique athéromateux. Rétinite hypertensive de stade III.

Suivi depuis 1955, où la tension humérale était à 23/12 et la tension rétinienne à 35/135 (rétinite hypertensive de stade III); un traitement par la dihydro-hydrazinophthalazine, seule ou en association avec les extraits totaux de *Rauwolfia*, est pratiquement inefficace (tension humérale à 21,5/12 après plusieurs mois).

En 1958, le malade est revu de nouveau, sa tension est à 24/15. Un traitement continu par la dihydro-hydrazinophthalazine n'a qu'une très modeste influence sur la tension et n'évite pas la survenue d'une hémiparésie droite en février 1959. A la suite de cet incident, la minima s'abaisse à 12, la maxima oscille entre 21 et 24.

Un traitement par l'association hydrochlorothiazide (50 mg) et réserpine (0,3 mg) en administration quotidienne continue est entrepris. A la fin du premier mois de traitement, la tension est descendue, pour la première fois depuis que ce malade est suivi, à 18,5/11. A la fin du second mois, ce résultat se maintient (19/11) et quinze jours après, une nouvelle baisse tensionnelle est enregistrée (17/11). Le malade ne revient en consultation que deux mois plus tard, soit après cinq mois de traitement quotidien continu. On note alors, pour la première fois, une hypokaliémie considérable (1.7 mEq/l). On suspend l'administration d'hydrochlorothiazide, tout en continuant la réserpine.

Trois mois après, la tension artérielle est revenue à 23/12. On reprend l'hydrochlorothiazide, en l'associant aux extraits totaux de *Rauwolfia* : en quinze jours, la tension redescend à 18/12 et s'y maintient pendant un mois. Une lente remontée tensionnelle se manifeste ensuite en dépit de la poursuite du traitement, et l'on revient aux chiffres initiaux (21 à 23 pour la maxima, 12 à 13 pour la minima).

Observation n° 29.

LAT... Jean, 45 ans. — Hypertension artérielle essentielle chez un sujet jeune.

Hypertension connue depuis neuf ans. Un traitement antérieur par les extraits de *Rauwolfia* n'apporte aucune amélioration des chiffres tensionnels.

A l'entrée au service, céphalées, mouches volantes, vertiges, troubles vaso-moteurs des extrémités. Dyspnée d'effort. Tension humérale, 22/12. Fonds d'yeux de stade II. Tension artérielle rétinienne, 90/150.

Sous l'effet du simple repos, la tension périphérique descend à 18/10. Une cure continue par la réserpine (0,3 mg/jour) et l'hydrochlorothiazide (25 mg par jour) fait disparaître en trois semaines les troubles subjectifs et maintient la tension à 17/10.

L'hydrochlorothiazide n'est plus alors administré que de façon discontinue (trois jours par semaine) et le résultat tensionnel se maintient pendant cinquante-cinq jours. A ce moment apparaît une constipation opiniâtre, cédant au chlorure de potassium. La tension humérale est de 14/10. L'administration d'hydrochlorothiazide est suspendue, celle de la réserpine est poursuivie. En quinze jours, la tension remonte à 20/14 et des précordialgies apparaissent.

On reprend alors l'hydrochlorothiazide, de façon continue, ce qui ramène en trois semaines la tension à 15/10, puis de façon discontinue. Une nouvelle interruption de l'hydrochlorothiazide due cette fois à la négligence du malade fait remonter en deux mois la tension artérielle à 23/12, tandis que réapparaissent les troubles subjectifs et que surviennent des hémorragies sous-conjonctivales.

La reprise d'un traitement continu par l'hydrochlorothiazide à la dose quotidienne de 50 mg ramène, en huit jours, les chiffres tensionnels à 18/12, puis à 15,5/10 en trois semaines. Une nouvelle interruption de l'hydrochlorothiazide fait revenir la tension à 20,5/12 en quinze jours, en dépit de l'augmentation des doses de réserpine (0,5 mg).

Les variations tensionnelles en fonction du traitement sont relevées sur le tableau n° XXI.

Observation n° 30.

MAZ... Paulette, 38 ans. — Hypertension datant de sept ans, survenue après un épisode albuminurique post-gravidique.

Céphalées, mouches volantes, bourdonnements d'oreille devenant de plus en plus intenses.

A l'examen, tension humérale à 24/16. Pas d'autres modifications cliniques, biologiques, ni radiologiques, mais l'examen des fonds d'yeux révèle une rétinite hypertensive de stade IV : œdème papillo-rétinien bilatéral, dilatations veineuses marquées, tension artérielle minima à 115.

Un traitement par l'association d'hydrochlorothiazide (50 mg) et de réserpine (0,3 mg) doit être interrompu au bout de quatre jours, la malade se plaignant de malaises atypiques dont elle attribue l'origine au traitement. A ce moment, la tension humérale

Tension artérielle
Cm de mercure

25

20

15

10

5

Mois 0

1

2

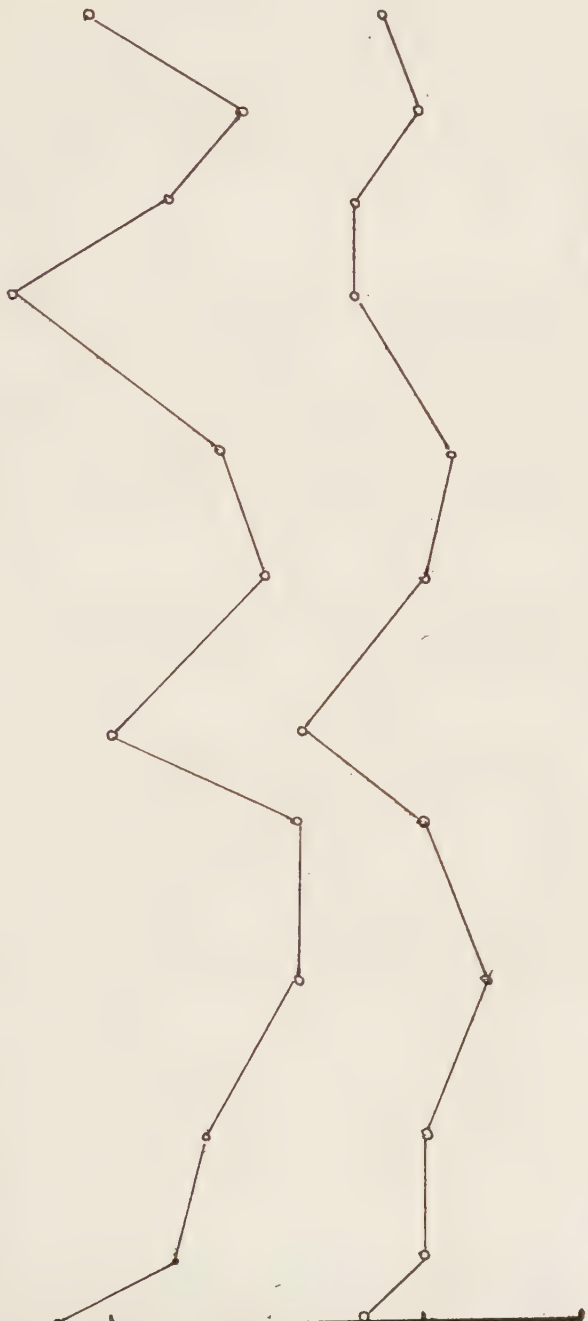
3

4

5

6

7



H. 50 mg

H. 25 mg

?

Serpasil; traitement continu 0,30 mg par jour.

Hydrochlorothiazide: traitement continu.....
traitement discontinu (4 jours sur 7).....

est à 19,5/15, la tension rétinienne minima est à 105 et les fonds d'yeux conservent le même aspect.

On associe alors réserpine et dihydro-hydrazinophthalazine à doses croissantes, mais le résultat de ce nouveau traitement ne peut être connu, la malade étant perdue de vue.

Observation n° 31.

MUN... Marie, 70 ans. — Pléthorique obèse artéritique, se plaignant de pseudo-asthme cardiaque ; hypertension artérielle découverte depuis trois ans.

Entre au service en crise de pseudo-asthme cardiaque, soulagée par saignée et ouabaïne. La tension humérale est alors à 25/12. Pléthorique (103 kg). Fonds d'yeux : rétinite hypertensive de stade II avec signe du croisement. Tension artérielle rétinienne, 58/105.

Un premier traitement par 50 mg d'hydrochlorothiazide et 0,3 mg de réserpine administré de façon continue durant six jours améliore très sensiblement l'état général et normalise la tension à 15,5/9.

La malade quitte le service et une fois chez elle continue à prendre de l'hydrochlorothiazide aux mêmes doses, mais oublie d'y adjoindre la réserpine. En six jours, la tension humérale remonte à 26/13, bien que le poids ne soit plus que de 97,600 kg.

La réserpine est reprise, et, en quinze jours, la tension est ramenée à 19/12, le poids ayant encore diminué (95,8 kg). Mais ce résultat ne se maintient pas et les chiffres tensionnels et le poids remontent progressivement : 20/10 et 96,8 kg après vingt-cinq jours, 22/12 et 97,2 kg après quarante jours de traitement continu.

Le seul incident noté est une fatigabilité apparue après un mois de traitement continu.

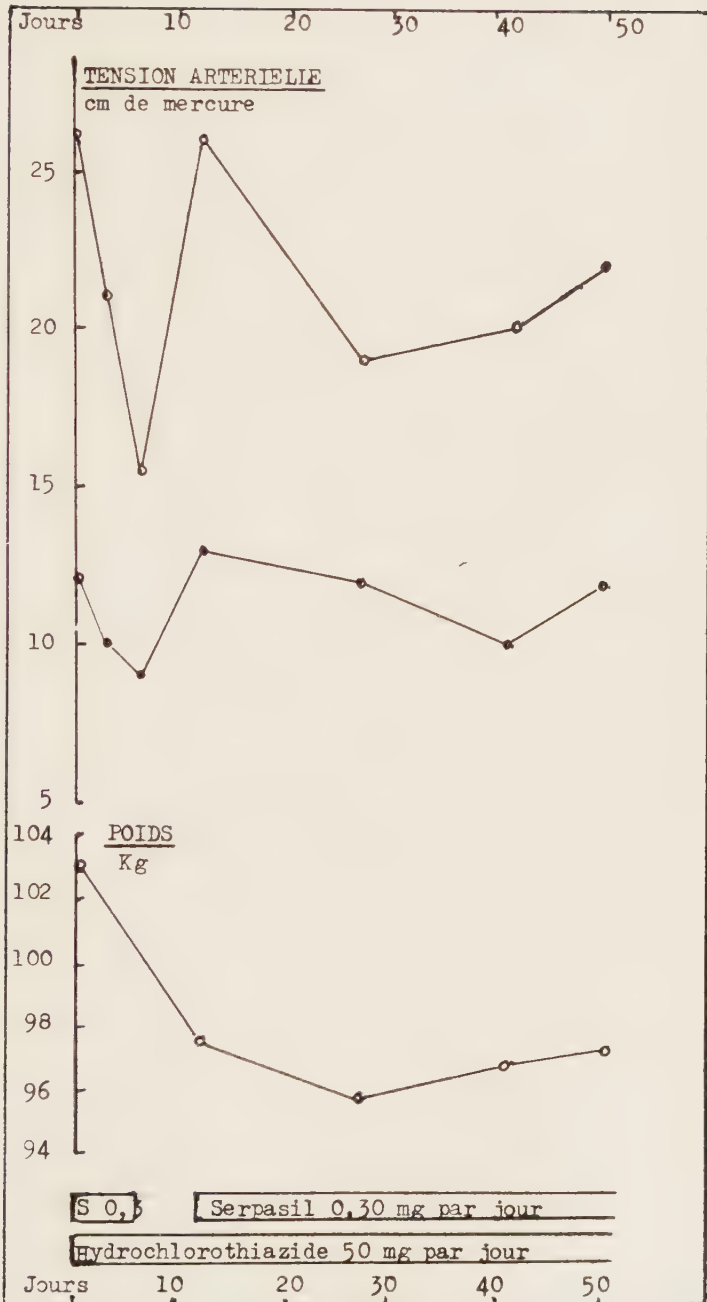
Les résultats tensionnels sont résumés par le tableau n° XXII.

Observation n° 32.

PERR... Solange, 60 ans. — Hypertension artérielle essentielle compliquée par la survenue d'hémorragies rétiniennes, puis d'un ictus avec hémiparésie gauche.

TABEAU N°XXII

Observation MUNX.



Malade suivie depuis cinq ans. Tension oscillant, à l'époque, entre 23 et 26,5 pour la maxima et 14 à 15 pour la minima. Tous les traitements hypotenseurs ont été mis en œuvre : 1-hydrazinophthalazine, dihydro-hydrazinophthalazine, réserpine, extraits totaux de *Rauwolfia*, ganglioplégiques, seuls ou en association. Leur résultat est médiocre : la maxima oscille entre 20 et 22, la minima entre 12 et 14, et la malade présente de temps à autre des poussées hypertensives à 23/14. On ne peut éviter la survenue d'une hémorragie rétinienne droite. A partir de 1957, en dépit d'un traitement associant réserpine, dihydro-hydrazinophthalazine et chlorpromazine, la tension plafonne à 25/14.

En 1959, survient un ictus avec hémiparésie gauche. La tension est alors à 26/15. On met en œuvre un traitement associant la réserpine (0,3 mg/jour) à l'hydrochlorothiazide (25 mg par jour pendant huit jours, puis 50 mg).

La tension reste stabilisée à 22/15 tant que la dose d'hydrochlorothiazide n'est que de 25 mg et descend à 17,5/10,5 lorsqu'on passe à 50 mg. Ce résultat se maintient un peu plus d'un mois, puis lorsque la malade revient à son domicile, la tension remonte jusqu'à 25/13 en dépit de la poursuite du traitement. On adjoint alors la prise de dihydro-hydrazinophthalazine aux médications précédentes.

Après un mois de traitement triple, la tension est à 20/12, mais la maxima reste très instable.

Durant deux mois, la malade cesse de prendre de la réserpine, tout en continuant hydrochlorothiazide et dihydro-hydrazinophthalazine : la tension revient à 25/13. Par la suite, la reprise du traitement triple n'apporte plus d'amélioration tensionnelle.

Observation n° 33.

PESS... Jacqueline, 47 ans. — Hypertension préménopausique.

Élévation tensionnelle connue depuis deux ans. Lors de l'entrée au service, la tension humérale est à 27/12,5, la tension artérielle rétinienne minima est à 110, la maxima est imprenable, les fonds d'yeux présentent une rétinite hypertensive de stade III. Après quelques jours de repos, la tension humérale se stabilise à 24/13.

Un traitement continu par l'association réserpine, 0,3 mg, et hydrochlorothiazide, 25 mg, est poursuivi onze jours. Bien que ce

traitement n'ait eu aucune influence sur la diurèse aqueuse, la tension humérale s'abaisse à 22/12, puis 21/10 et y reste. En une semaine, la tension rétinienne redescend à 80/140, et l'aspect des fonds d'yeux redevient entièrement normal dans le même temps.

La malade interrompt alors son traitement durant trois jours, la tension reste à 22/10. Une hystérectomie avec ovariectomie est pratiquée à ce moment pour fibrome utérin. Le lendemain de l'intervention, la tension est remontée à 29/15. On reprend alors le traitement hypotenseur associé, aux mêmes doses que précédemment. En quatre jours, la tension revient à 21/8.

La malade a reçu d'autres traitements hypotenseurs associés, avec des succès divers : durant un mois et demi de traitement par l'acétazolamide associé à la réserpine, la tension reste à 24/12. Un traitement par l'association réserpine-dihydro-hydrazinophthalazine n'empêche pas la réapparition des troubles subjectifs, tandis que la tension oscille entre 24/11 et 26/12. De même, un traitement associant extraits totaux de *Rauwolfia* et *Hydrosarpan* n'empêche pas la tension de s'élever, en un mois, à 27/14.

Un traitement associant l'hydrochlorothiazide (50 mg/3 jours par semaine) à la dihydro-hydrazinophthalazine (150 mg) n'obtient pratiquement aucune amélioration après un mois.

Observation n° 34.

PIE... André, 36 ans. — Hypertension essentielle du jeune apparue depuis six ans.

Un traitement antérieur par la réserpine poursuivi pendant deux ans ne modifie pas les troubles subjectifs (céphalées, irritabilité). La tension maxima humérale s'élève progressivement de 17 à 22.

Un premier traitement par l'association réserpine (0,3 mg) et hydrochlorothiazide (50 mg), donné de façon continue pendant dix jours, puis trois jours par semaine ensuite, fait disparaître les troubles subjectifs, mais reste sans action sur les chiffres tensionnels : 23/13 avant traitement, 22/14 après deux mois et demi. On associe alors la dihydro-hydrazinophthalazine aux médicaments précédents : en un mois, la tension descend à 16/10. Quatre mois après, elle est encore à 17/11. Le malade suspend alors la prise de réserpine, tout en continuant les autres médica-

ments : en un mois, la tension remonte à 20,5/12 et les troubles subjectifs réapparaissent.

On prescrit alors l'association d'Anaprel à l'hydrochlorothiazide et à la dihydro-hydrazinophtalazine : en une semaine, la tension revient à 17/10 et s'y maintient un mois. Puis une lente remontée s'amorce qui se poursuit actuellement.

Observation n° 35.

PIE... Jeanne, 38 ans. — Néphrite chronique hypertensive azotémique. Les premières poussées néphrétiques datent de quinze ans et sont apparues lors d'une grossesse. L'élévation de la tension artérielle est connue depuis neuf ans.

Tension humérale oscillant de 20 à 24 pour la maxima et de 11 à 13 pour la minima. Lors d'une période d'hospitalisation, le simple repos ramène en trois jours les chiffres tensionnels à 19/9.

Un traitement par l'association réserpine (0,3 mg) et dihydro-hydrazinophtalazine stabilise en trois semaines les chiffres tensionnels à 17/11, mais doit être suspendu par suite de l'apparition de vertiges et d'asthénie.

Deux mois de traitement par l'hydergine aboutissent à un résultat identique, et la prise du médicament doit être suspendue en dépit de l'amélioration tensionnelle.

On entreprend alors un traitement associant 50 mg d'hydrochlorothiazide à 0,3 mg de réserpine. En quatre jours, la tension descend à 15,5/9, mais la malade se plaint d'asthénie, de vertiges et le traitement doit être suspendu.

Il est repris sous forme d'association d'hydrochlorothiazide (50 mg), de dihydro-hydrazinophtalazine et de chlorure de potassium. La tension se stabilise à 17 - 19 pour la maxima et 11 - 12 pour la minima.

La malade interrompt ce traitement durant deux mois par négligence : la tension remonte alors à 24/14.

Un essai d'association hydrochlorothiazide - Décaserpyl est arrêté après cinq jours, le diurétique ayant entraîné une déshydratation marquée avec asthénie. Le dérivé de la réserpine, poursuivi seul, stabilise la tension à 18,5/10,5.

Observation n° 36.

RICH... Odette, 29 ans. — Hypertension maligne. Néphrite ascendante surajoutée.

Malade ayant présenté des épisodes de pyélite il y a quelques années. Hypertension découverte depuis cinq ans : dès cette époque, tension humérale à 23/13, rétinite hypertensive de stade III et tension artérielle rétinienne minima à 90.

Traitée en 1955 par sympathectomie et surrénalectomie unilatérale gauche. Après l'intervention, traitement associé par réserpine et dihydro-hydrazinophthalazine. Ces divers traitements font légèrement baisser la tension systolique (qui oscille entre 18 et 20, mais sont sans influence sur la diastolique. La tension artérielle rétinienne minima s'abaisse à 64.

Dix-sept mois après l'intervention, la tension humérale revient à 25/14. La malade est alors perdue de vue durant deux ans et demi. Elle ne suit aucun traitement hypotenseur durant tout ce temps.

Revue en avril 1959. La tension humérale est 25/15. La tension rétinienne est à 72/140, et il existe des hémorragies le long des vaisseaux rétiniens.

Un traitement associant la réserpine (0,3 mg/jour) à l'hydrochlorothiazide (50 mg pendant une semaine, puis 25 mg) reste pratiquement sans effet sur les chiffres tensionnels. Après six semaines de traitement continu apparaît une asthénie intense accompagnée de crampes musculaires et les bilans biologiques décèlent une hypokaliémie. On associe alors la prise de suppléments de chlorure de potassium au traitement précédent. Le seul résultat est une amélioration de l'aspect des fonds d'yeux et une disparition du syndrome d'hypokaliémie ; aucune influence sur les chiffres tensionnels périphériques ou rétiniens.

On ajoute alors la prise de dihydro-hydrazinophthalazine au traitement précédent. En douze jours, la maxima passe de 22 à 20 et la minima de 15 à 14. Un mois après la tension humérale est à 20/11, mais des hématomes des membres inférieurs surviennent.

L'hydrochlorothiazide est alors prescrit de façon discontinue : la tension se maintient à 19/12, puis remonte progressivement en dépit de l'augmentation des doses de dihydro-hydrazinophthalazine et de la reprise d'un traitement continu par l'hydrochlorothiazide.

Observation n° 37.

ROU... Marie-Louise, 53 ans. — Hypertension post-ménopausique.

Malade suivie depuis un an. Tension artérielle instable, maxima oscillant de 21 à 28, minima allant de 11 à 14, et s'abaissant à 17/9 par le simple repos.

Un traitement par l'association de réserpine (0,3 mg/jour) et d'hydrochlorothiazide (25 mg, en cure continue) ramène les chiffres tensionnels à 15,5/9 en dix jours. Mais des troubles hypokaliémiques surviennent : asthénie intense, troubles digestifs.

On adjoint alors des suppléments de potassium au régime, tout en poursuivant le traitement. Douze jours après, la tension oscille entre 18/9 et 20/10. La malade est d'une extrême nervosité, en dépit d'un repos intensif.

Trois mois et demi après, la tension est à 18,5/7, l'amélioration subjective est considérable.

Observation n° 38.

SAI... Fernand, 61 ans. — Hypertension artérielle essentielle évoluant depuis douze ans.

Traitements antérieurs par réserpine et extraits totaux de *Rluwolfia*, suspendus par suite de phénomènes d'intolérance.

Malade émotif, insomniaque, anxieux. Se plaint de palpitations. Tension artérielle rétinienne, 60/110 ; humérale, 22/12, ; fonds d'yeux : stade II. Le simple repos ramène les chiffres tensionnels à 16,5/11.

Un traitement associant, en prise continue, la réserpine (0,3 mg) et l'hydrochlorothiazide (50 mg) fait descendre en quatre jours la tension à 13,5/10. Le malade perd 2 kg de poids. Huit jours après, la tension est à 18,5/11. Trois mois après, la tension maxima se maintient à 17, bien que l'hydrochlorothiazide ne soit plus pris que trois jours par semaine depuis le retour du malade à son domicile.

Observation n° 39.

THI... Marguerite, 66 ans. — Hypertension artérielle de la cinquantaine chez une obèse.

25
TENSION ARTERIELLE
cm de Hg

GLAUCOME

20

15

10

POIDS
kg

5

93

92

91

90

Esidrex 50 mg/j.

Acetazolamide 750 mg / jour

Serpasil 0,3 mg/j.

Serpasil 0,30 mg / jour

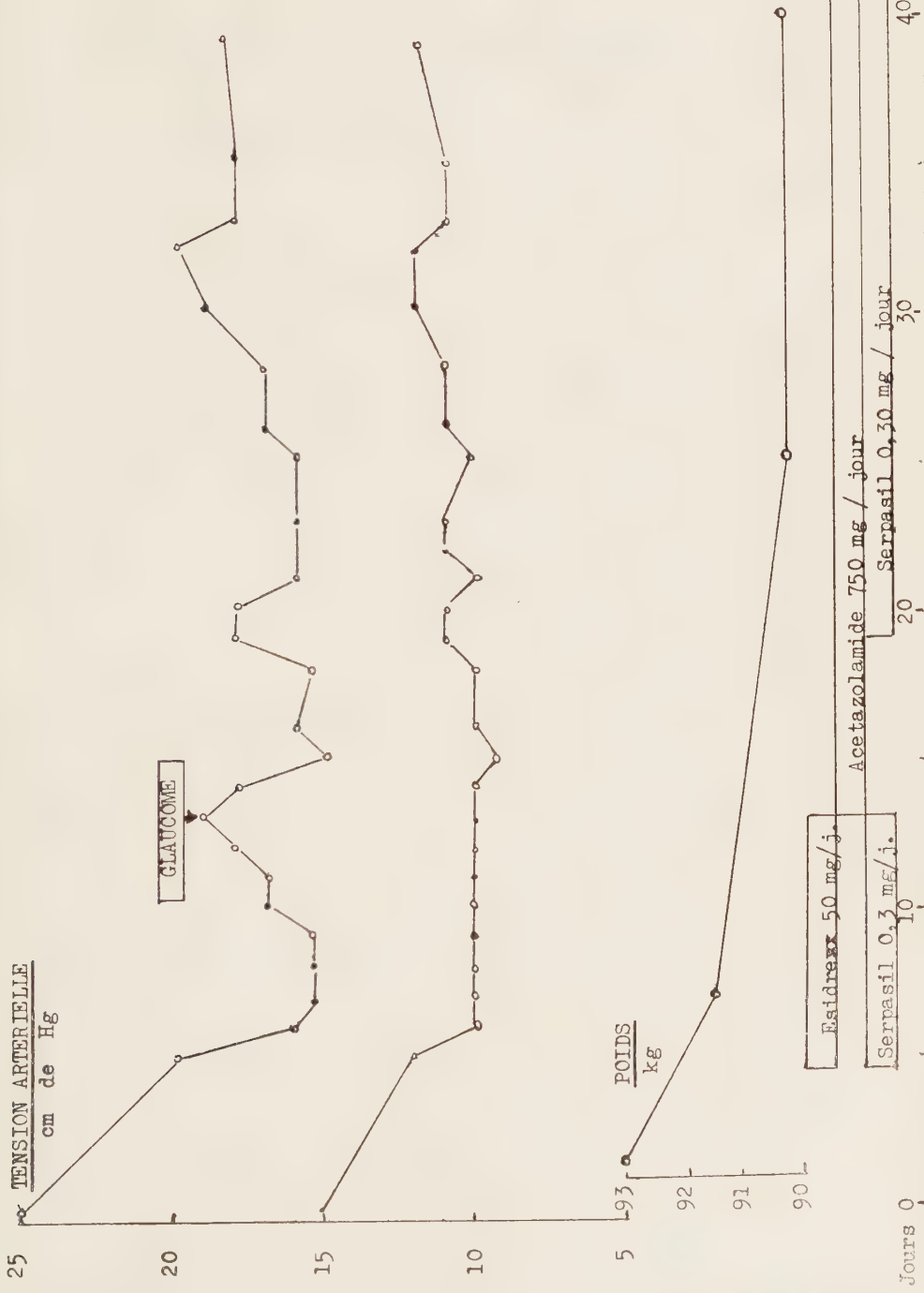
Jours 0

10

20

30

40



Cette malade a présenté un accident hémiparétique droit avec aphasie transitoire huit ans auparavant. Pas de séquelles neurologiques.

Revient consulter en 1959 : sa tension oscille entre 25/14 et 27/15. La tension rétinienne est à 42/80 : les fonds d'yeux sont au stade II. Poids, 93 kg.

Une cure associant réserpine (0,3 mg/jour) et hydrochlorothiazide (50 mg par jour) ramène en dix jours la tension à 19/10 et le poids à 91,5 kg.

A ce moment survient une poussée glaucomateuse. Le traitement est interrompu et l'on administre 0,750 g d'acétazolamide par jour durant quatre jours, puis 0,250 g par jour associés à 0,3 mg de réserpine : le glaucome régresse et la tension artérielle, qui était remontée à 19/10 la veille de la poussée d'hypertension oculaire, revient à 16/10 et s'y maintient avec quelques oscillations.

Les résultats tensionnels sont résumés par le tableau n° XXIII.

Observation n° 40.

VOI... Céline, 75 ans. — Hypertension artérielle ancienne (post-ménopausique) chez une diabétique. Sclérose artérielle.

Tension artérielle à 23/14. A fait récemment un épisode parétique regressif à l'occasion d'une chute tensionnelle. L'examen des fonds d'yeux met en évidence une rétinite diabétique exsudative. Tension artérielle rétinienne à 70/150.

Un traitement continu par l'association hydrochlorothiazide (50 mg) et réserpine (0,3 mg) stabilise la tension à 17/9. Cette chute tensionnelle se produit dès le lendemain de l'instauration du traitement et se maintient pendant les vingt jours d'observation.

C. — TRAITEMENT PAR L'ASSOCIATION
HYDROCHLOROTHIAZIDE -
DIHYDRO - HYDRAZINOPHTALAZINE

Observation n° 42.

CAL... (Abbé), 56 ans. — Hypertension artérielle essentielle connue depuis cinq ans.

Un premier traitement commencé en 1954, alors que la tension humérale était à 22/13,5 et la tension rétinienne à 50/110 (stade I - II) n'obtient qu'un résultat inconstant, que la réserpine soit associée à la 4-hydrazinophtalazine ou à la dihydro-hydrazinophtalazine. La maxima varie de 17 à 23, la minima de 10 à 15.

Un second traitement en 1959 (tension humérale à 23/13) associe l'hydrochlorothiazide (50 mg en administration continue) à la dihydro-hydrazinophtalazine (75 mg par jour). La tension maxima oscille alors entre 16,5 et 18 et la minima entre 9 et 11, résultat qui se maintient soixante jours. Aucun signe d'intolérance n'est noté.

Observation n° 43.

COL... Jean, 51 ans. — Hypertension artérielle essentielle découverte depuis onze ans.

Un premier traitement, en 1953, alors que la tension humérale était à 20,5/14 et la tension rétinienne à 80/150 (stade I) associe réserpine et 4-hydrazinophtalazine. La tension se stabilise à 16,5/10, mais les signes subjectifs persistent.

En 1956, alors que tout traitement était interrompu depuis six mois, des hémorragies rétiniennes surviennent. La tension humérale est à 19,5/12. Un traitement par la seule dihydro-hydrazinophtalazine n'obtient que de médiocres résultats (intolérance à la réserpine). De nouveaux accidents rétiniens surviennent, des douleurs angoreuses se manifestent à l'effort.

En 1959, la tension est à 23/12, les céphalées persistent. La tension rétinienne est à 75/150, on ne note pas de nouvelles hémorragies rétiniennes.

Un traitement associant la dihydro-hydrazinophtalazine (125 mg à l'hydrochlorothiazide 50 mg en administration continue pendant trois semaines, puis discontinuée paraît inefficace pendant dix semaines, de nouvelles hémorragies rétiniennes surviennent en cours de traitement. Puis, après ce délai, la tension s'abaisse à 14,5/10.

**D. — TRAITEMENT PAR L'ASSOCIATION
HYDROCHLOROTHIAZIDE - RESERPINE
ET DIHYDRO-HYDRAZINOPHTALAZINE**

Trois malades ont été soumises à ce traitement triple. Leurs observations (n^{os} 25, 33, 36) sont décrites dans un paragraphe précédent, une cure par l'association d'un seul hypotenseur à l'hydrochlorothiazide ayant toujours précédé le traitement triple.

BIBLIOGRAPHIE

- AIKAWA J. K., FELTS J. H. et HARRELL G. T. — Alterations in the body potassium content in cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*, **24**, 437 - 443 (1953).
- AIKAWA J. K., et RHOADES E. L. — Effects of Digitoxine on exchangeable and tissue potassium contents. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **90**, 332 - 335 (1955).
- ALBERT D. G., MORITA Y. et ISERI L. T. — Serum magnesium and plasma sodium levels in essential vascular hypertension. *Circulation*, **17**, 761 - 764 (1958).
- ALEKSANDROW D., WYSNACKA W. et GAJEWSKI J. — Studies on the mechanism of hypotensive action of Chlorothiazide. *New Engl. J. Med.*, **260**, 51 - 55 (1959).
- ANDERSON E. C. et LANGHAM W. H. — Average potassium concentration of the human body as a function of age. *Science*, **130**, 713 - 714 (1959).
- ANDERSON H. M. et MUDGE G. H. — The effect of potassium on intracellular bicarbonate in slices of kidney cortex. *J. Clin. Invest.*, **34**, 1691 - 1697 (1955).
- APPERLY F. L. et CRABTREE M. G. — The relation of gastric function to the chemical composition of the blood. *J. Physiol.* (London), **73**, 331 - 343 (1931).
- ARVY L. — Les techniques actuelles d'histoenzymologie. La carboanhydrase. *Biologie Médicale*, **46**, 407 - 437 (1957).
- ASHBY W. — Carbonic anhydrase in mammalian tissue. *J. Biol. Chem.*, **151**, 521 - 527 (1943).
- ASHBY W. et CHAN D. V. — Determination of carbonic anhydrase in human autopsy tissue. *J. Biol. Chem.*, **151**, 515 - 519 (1943).
- ATKINSON M. — The effect of diuretics on portal venous pressure. *Lancet*, 1959, **2**, 819 - 823.
- BAER J. E., LEIDY L. et BROOKS A. V. — Physiological disposition of chlorothiazide (6-chloro - 7 - sulfamyl - 1, 2, 4 benzothiadiazine 1 - 1 dioxide), saluretic agent. *Fed. Proc.*, **16**, 278 - 279 (1957).

- BAER J. E., RUSSO H. F. et BEYER K. H. — Saluretic activity of Hydrochlorothiazide (6-chloro-7-sulfamyl-3, 4-dihydro-1, 2, 4-benzothiadiazine-1,1-dioxide) in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **100**, 442 - 446 (1959).
- BAILEY R. E. et ROBERTS K. E. — Increased aldosterone excretion during chronic sodium deprivation in two male subjects. *Am. J. Med. Sci.*, **239**, 338 - 340 (1960).
- BAKALTSCHUK M. — Der Magen als Mitregulator des Säurebasengleichgewichts. *Klin. Wschr.*, **7**, 1551 - 1553 (1928).
- BAKKER A. — Über Kohlen-säureanhydrase in normalen und kataraktösen Linsen. *Von Graefes Arch. Ophtalmol.*, **140**, 543 - 552 (1939).
- BAKKER A. — Der Kohlen-säureanhydrase gehalt verschiedener Augengewebe einiger Säugetiere. *Ophtalmologica*, **102**, 351 - 360 (1941).
- BALDWIN D. S., BIGGS A. W., GOLDRING W., HULET W. H. et CHASIS H. — Exaggerated natriuresis in essential hypertension. *Amer. J. Med.*, **24**, 893 - 902 (1958).
- BALL E. G., TUCKER H. F., SOLOMON A. K. et VENNESLAND B. — The source of pancreatic juice bicarbonate. *J. Biol. Chem.*, **140**, 119 - 129 (1941).
- BALLINTINE E. J. et MAREN T. H. — Carbonic anhydrase activity and the distribution of Diamox in the rabbit eye. *Amer. J. Ophtalmol.*, **40**, 148 - 153 (1955).
- BARAC G. — Sur l'effet diurétique du dihydrochlorothiazide et du dichlorophenamide chez le chien brûlé. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, **153**, 1289 - 91 (1959).
- BARGER A. C. — The kidney in congestive heart failure. *Circulation*, **21**, 124 - 128 (1960).
- CARRETT W. E., RUTLEDGE R. A., SHEPPARD H. et PLUMMER A. J. — The pharmacology of Hydrochlorothiazide (Esidrix), a new, orally effective sulfonamide diuretic. *Toxicology a. appl. Pharmacol.*, **1**, 333 - 349 (1959).
- CARRETT W. E., RUTLEDGE R. A., SHEPPARD H. et PLUMMER A. J. — Hydrochlorothiazide (Esidrix TM) (Su 5879), a new, potent, orally effective sulfonamide diuretic drug. *Fred. Proc.*, **18**, 366 (1959).
- CARTELS C. C., EVANS J. A. et TOWNLEY R. G. — Chlorothiazide. A survey of its effects in hypertensive patients. *J. A. M. A.*, **170**, 1796 - 1802 (1959).
- CARTORELLI C., GARGANO N. et ZANCHETTI A. — Etude comparative de l'action sali-diurétique de l'hydro-chlorothiazide et du chlorothiazide. *Schweiz. Med. Wochschr.*, **89**, 331 - 334 (1959).
- CARTTER F. C., BIGLIERI E. G., PRONOVE P. et DELEA C. S. — Effect of changes in intravascular volume on aldosterone secretion in man. *Internat. Symposium on Aldosterone*, 1958, Churchill, London, 100 - 110.

- BARTTER F.C., LIDDLE G.W., DUNCAN L.E., JR. BARBER J.K., et DELEA C.S. — The regulation of aldosterone in man : the role of fluid volume. *J. Clin. Invest.*, 1956, **35**, 1306 - 1315.
- BASMAN J. et PERLEY A.M. — Report of patients treated with sulfanilamide at St Louis Children's Hospital. *J. Pediatr.*, **11**, 212 - 237 (1937).
- BAYLISS R.I.S. — Chlorothiazide. *The Practitioner*, **181**, 216 - 221 (1958).
- BAYLISS R.I.S., MARRACK D., PIRKIS J., RESS J.R. et ZILVA J.F. — « Chlorothiazide : an oral diuretic ». *Lancet*, **1**, 120 - 124 (1958).
- BAYLISS R.I.S., MARRACK D., PIRKIS J., RESS J.R. et ZILVA J.F. — The use of chlorothiazide in the treatment of edema : a comparison with other diuretic agents. *Ann. New York, Ac. Sci.*, **71**, 442 - 449 (1958).
- BECKER B. — Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. A preliminary report. *Amer. J. Ophthal.*, **37**, 13 - 15 (1954).
- BECKER B. — The bicarbonate concentration of guinea pig aqueous humor : effect of scurvy and acetazolamide. *Amer. J. Ophthalm.*, **44**, 402 - 408 (1957).
- BECKMAN W.W., ROSSMEISL E.C., PETTINGILL R.B., BARBARA R. et BAUER R.W. — A study of the effects of sulfanilamide on acid-base metabolism. *J. Clin. Invest.*, **19**, 635 - 644 (1940).
- BELLONI F. et TURPINI R. — Sulla presenza di carboanidrasi nelle piastrine umane. *Haematologica*, 1957, **42**, 217 - 225.
- BENARD H. et GAJDOS A. — Activité métabolique du rein et son rôle dans l'excrétion urinaire, 1 vol., 110 p., 5 fig. Masson, Paris, 1954. *Analyse in Annales de Médecine*, 1954, **55**, 722.
- BEREND M. — « Kohlen-säureanhydrase Bestimmungen im Magen ». - *Berichte über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmacologie*, **105**, 488 (1938).
- BERGGREN L. — Studies on the formation, flow and outflow of aqueous humor. *Acta Soc. Med. Upsal.*, **65**, 1, 11 (1960).
- BERGSTROM W.H. et WALLACE W.M. — Bone as a sodium and potassium reservoir. *J. Clin. Invest.*, **33**, 867 - 873 (1954).
- BERLINER R.W. — Renal secretion of potassium and hydrogen ions. *Fed. Proc.*, **11**, 695 - 700 (1952).
- BERLINER R.W. — The renal transport of electrolytes. *Ann. New York Ac. Sci.*, **71**, 324 - 327 (1958).
- BERLINER R.W., KENNEDY T.S. Jr. et HILTON J.G. — Renal mechanisms for excretion of potassium. *Am. J. Physiol.*, **162**, 348 - 367 (1950).
- BERLINER R.W., KENNEDY T.J. Jr. et ORLOFF J. — Relationship between acidification of the urine and potassium metabolism. Effect of

- carbonic anhydrase inhibition on potassium excretion. *Am. J. Med.*, **11**, 274 - 282 (1951).
- BERLINER R. W. et ORLOFF J. — Carbonic anhydrase inhibitors. *Pharmacol. Rev.*, **8**, 137 - 174, 1956.
- BERMAN L. B. et SCHREINER G. E. — Chimical and histologie spectrum of the nephrotic syndrome. *Amer. J. Med.*, **24**, 249 - 267 (1958).
- BERNIER J. J. et MAGNIEN P. — Colloque sur les acquisitions récentes en radiologie. V. : Etude du métabolisme des électrolytes par les isotopes radio-actifs. *Concours Médical*, **81** (1959), 331 - 338.
- BEYER K. H. — Functional characteristics of renal transport mechanisms. *Pharmacol. Rev.*, **2**, 227 - 280 (1950).
- BEYER K. H. — Factors basic to the development of useful inhibitors of renal transport mechanisms. *Arch. Int. Pharmacol.*, 1954, **98**, 97 - 117.
- BEYER K. H. — The mechanism of action of chlorothiazide. *Ann. New York. Ac. Sci.*, **74**, 363 - 379 (1958).
- BEYER K. H., BEAR J. E., RUSSO H. F. et HAIMBACH A. S. — Chlorothiazide (6-chloro-7-sulfamyl-1, 2, 4-benzothiadiazine-1,1-dioxide) : the enhancement of sodium chloride excretion. *Fed. Proc.*, **16**, 282 (1957).
- BEYER K. H., WIEBELHAUS V. D., RUSSO H. F., PECK H. M. et MCKINNEY S. E. — Benemid (p- (di-n-propyl-sulfamyl) benzoic acid) -an anti-catabolite ; its pharmacological properties. *Fed. Proc.*, **9**, 258 - 259 (1950).
- BIGALLI A., DELLA SANTA M. et ZAMPIERI A. — Valutazione clinica di un nuovo diuretico : Hidroclorotiazide. *Minerva Med.*, **50**, 1616 - 1620 (1959).
- BLACKMORE W. P. et BEAVERS W. R. — Vascular reactivity as influenced by Acetazolamide, Dichlorphenamide and Mercaptomerin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **101**, 128 - 130 (1959).
- BIRNBAUM D. et HOLLANDER F. — Inhibition of pancreatic secretion by the carbonic anhydrase inhibitor 2-acetyl-amino-1, 3, 4-thiadiazole-5-sulfonamide, Diamox (6063). *Amer. J. Physiol.*, **174**, 191 - 195 (1953).
- BOHR D. F. — Conference on electrolyte and adrenal factors in human and experimental renal hypertension. *Circulation*, **17**, 771 - 781 (1958).
- BOHR D. F., BRODIE D. C. et CHEU D. H. — Effect of electrolytes on arterial muscle contraction. *Circulation*, **17**, 746 - 749 (1958).
- BONDY K. — Some metabolic abnormalities in liver disease. *Amer J. Med.*, **24**, 428 - 436 (1958).
- BONNET H. et BONNET H. (M^{me}). — L'acétazolamide dans le traitement de l'épilepsie. *J. Méd., Lyon*, **38**, 943 - 951 (1957).

- BONOMINI V. et ZUCCHETTI P. — Sul meccanismo dell'azione diuretica della clorotiazide nell'uomo. *Il Policlinico*, **13**, 488 - 496 (1958). - *Analyse in Sem. Hôp., Paris, Sem. Médicale*, **35**, 12127, 335.
- BOOTH V. H. — « A carbonic anhydrase inhibitor in the serum ». *J. Physiol.* (London), **87**, 41 - 42 P. (1936).
- BOOTH V. H. — « The carbonic anhydrase inhibitor in serum ». *J. Physiol.* (London), **91**, 474 - 89 (1938).
- BOOTH V. H. — « Carbonic anhydrase activity in side corpuscles. - Enzyme - Substrate accessibility factors ». *J. Physiol.* (London), **93**, 117 - 128 (1938).
- BORHANI N. O. — The use of chlorothiazide and other thiazide derivatives in the treatment of hypertension. *Int. Rec. Med.*, **172**, 509 - 516 (1959).
- BOTT P. A. — Further experiments on sodium and potassium in single nephrons of nocturnal kidney. *Fed. Proc.*, **15**, 223 (1956).
- BRADLEY S. E. — Les tubules rénaux. *Actualités biologiques*, 1955, II, 61-107 (Expansion Scientifique Française, édit., Paris, 1955).
- BRADLEY S. E. — Difficulties in the appraisal of disturbances in fluid and electrolyte metabolism in clinical medicine. *Ann. New York, Ac. Sci.*, **74**, 391 - 396 (1958).
- BRADLEY S. E. et WHEELER H. O. — On the diversities of structure, perfusion and function of the nephron population. *Am. J. Med.*, **24**, 692 - 708 (1958).
- BRAHMS O., KÜHNS K. — Hypertoniebehandlung mit Hydrochlorothiazid. *Medizinische*, **25**, 1213 - 1217 (1959).
- BRAUN-FALCO O. et RATHJENS B. — Über Vorkommen von Kohlensäure anhydratase in der menschlichen Haut. *Experientia*, **11**, 229 - 230, (1955).
- BRAUN-MENENDEZ E. et PALADINI A. C. — Pressor polypeptides formed in vivo and in vitro as mediators of renal hypertension. *Circulation*, **17**, 658 - 671 (1958).
- BRAZEAU P. et GILMAN A. — Effect of plasma CO₂ tension on renal tubular reabsorption of bicarbonate. *Am. J. Physiol.*, **175**, 33 - 38 (1953).
- BREST A. N. et LIKOFF W. — Hydrochlorothiazide in the treatment of congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1959, **3**, 144 - 147 (février 1959).
- BRINKMAN R. et MARGARIA R. — The influence of haemoglobin on the hydration and dehydration velocities of CO₂. *J. Physiol.* (London), **72**, 6 P - 7 P (1931).
- BROD J. et FENCL V. — Diurnal variations of systemic and renal haemodynamics in normal subjects and in hypertensive disease. *Cardiologia* (Basel), **31**, 494 - 499 (1957).

- BRODSKY W. A. — Implications of urinary CO_2 tension with respect to mechanisms of urinary acidification. *Fed. Proc.*, **14**, 18 - 19 (1955).
- BROWN E. B. Jr. — Role of hyperkalemia in production of ventricular fibrillation following hypercapnia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955, **90**, 319 - 323.
- BROWN J. S. L. et VINEBERG A. M. — The interdependance of gastric secretion and the CO_2 content of the blood. *J. Physiol.* (London), **75**, 345 - 365 (1932).
- BRUCK E., RAPOPORT M. et RUBIN M. I. — Renal functions in the course of the nephrotic syndrome in children. *J. Clin. Invest.*, **33**, 699 - 723 (1954).
- BUCHBORN E. — Discussion. In : Diuresis and diuretica, an international symposium. *Springer Verlag.*, édit., Berlin, 1959, p. 189.
- BURCH G. E. et WHITE H. A. J. — The use of chlorothiazide in the nephrotic syndrome. *A. M. A. Arch. Int. Med.*, **103**, 369 - 380 (1959).
- *Analyse in J. A. M. A.*, **170**, 1485 - 1486 (1959).
- CACHERA R., DARNIS F. et LUBETZKI J. — Le fonctionnement du rein dans cirrhoses. *Annales de Médecine*, 1954, **55**, 467 - 524.
- CACHIN M. — Les ascites cirrhotiques et leur traitement. *Presse Méd.*, **67**, 46, 1705 - 1707 (1959).
- CAFRUNY E. J. et FARAH A. — Effects of the mercurial diuretic, mersalyl on the concentration of protein-bound sulphhydryl in the cytoplasm of dog kidney cells. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **117**, 101 - 105 (1956).
- CAMPBELL D. A., JONES M., RENNER N. E. A. et TONKS E. L. — Combined action of Diamox and Potassium Bicarbonate in the treatment of chronic glaucoma. *Brit. J. Ophth.*, 1957, **41**, 746 - 758.
- CARDILLO T. E., MULLIN E. W., SCHIFFER L. M. et LYONS R. H. — Satisfactory use of a carbonic anhydrase inhibitor as an oral diuretic. *Am. J. Med. Sci.*, 1954, **228**, 214 - 217.
- CAROIT M. — Contribution à l'identification du principe anti-diurétique des hépatiques par la mise en évidence d'un pouvoir ocytotique parallèle au pouvoir antidiurétique. Neurohypophyse, cortex surrénal et œdème hépatique. *Thèse Méd.*, Paris, 1953.
- CARTER N. W., SELDIN D. W. et TENG H. C. — Effects of Diamox on plasma and urine acid-base composition during chronic respiratory acidosis. *Am. J. Physiol.*, **196**, 919 - 923 (1959).
- CASIROLA G. et MEDURI D. — Ricerche sull' attività diuretica et saluretica dell'idroclorotiazide. *Minerva Med.*, **50**, 1608 - 1613 (1959).
- CASSANO A., CONTI F., COSTA C. et CORDOVA C. — Ricerche sulla diuresi da idroclorotiazide. *Riforma Med.*, **73**, 665 - 669 (1959).

- CATTAN R. et VESIN P. — Bases cliniques et physio-pathologiques du traitement des syndromes œdémateux par la delta-cortisone (méta-cortandracine). *Sem. Hôp. Paris*, **32** : 13, 712-719 (1956).
- CATTAN R., VESIN P. et LIOZON F. — Résultats et indications de l'hydrochlorothiazide dans les œdèmes. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **75**, 16-17, 517-531 (1959).
- CAVAGNA G. — Il ricambio idrico-elettrolitico in corso di terapia protatta con clorotiazide ed idroclorotiazide. *Minerva Med.*, **51** : 20, 849-851 (1960).
- CERUTTI G. — Sur le pouvoir de régulation du plasma lors de l'introduction dans la circulation d'une quantité variable de CO₂ et comportement de l'équilibre acido-basique chez les gens âgés. *Minerva Medica*, **49**, 2823-2824 (1958). — *Analyse in Sem. Hôp. Paris*, **35** : 2, 144 (1959).
- CHART J. J., RENZI A. A., BARRETT W. et SHEPPARD H. — Vergleichende experimentelle Untersuchungen über neue Sulfonamide mit diuretischer und saluretischer Wirkung. *Schweiz. Med. Wochschr.*, **89**, 325-331 (1959).
- CHART J., SHEPPARD H., ALLEN M. J., BENCZE W. L. et GAUNT R. — New amphenone analogs as adrenocortical inhibitors. *Experientia* (Basel), **14**, 151 (1958).
- CHASSAGNE P. — La médication diurétique. *Revue du Praticien*, **8**, 3819-3855 (21 décembre 1958).
- CHESLEY L. C. et CHESLEY E. R. — Analysis of some factors associated with development of pre-eclampsia, with special reference to intracellular water measurements in 1388 patients. *Am. J. Obst. a. Gynec.*, **45**, 748-761 (1943).
- CHESLEY L. C. et UICHANCO L. — An evaluation of chlorothiazide in the treatment of edema in pregnant women. *Am. J. Obst. a. Gynec.*, **76**, 467-472 (1958).
- CHEVALIER H., DUCROT H., FACQUET J., FUNCK-BRENTANO J. L., HAMBURGER J. et SIGUIER F. — Confrontations thérapeutiques. Appareil circulatoire. Possibilités des diurétiques dans l'insuffisance cardiaque. *Presse Médicale*, 1958, **66** (n° 76), 1713-1714.
- COHEN T. — Hypokaliémie muscle paralysis associated with administration of chlorothiazide. *J. A. M. A.*, **170**, 2083-2085 (1959).
- CONN J. W. — Adrenal factors in hypertension. *Circulation*, **17**, 743-745 (1958).
- CONWAY E. J. — Biological interlinkage of acid-alkali formation with ion transport and synthetic reduction. *Irish J. M. Sc.*, **228**, 787 (1949).
- COOK E. M. et BUCHTEL H. A. — The use of sulfanilamide (Prontylin) in urinary infections. *Proc. Staff Meetings Mayo Clin.*, **12**, 381-383 (1937).

- COOKE R. E., SEGAR W. E., CHEEK D. B., COVILLE F. E. et DARROW D. C. — The extrarenal correction of alkalosis associated with potassium deficiency. *J. Clin. Invest.*, **31**, 798 - 805 (1952).
- COPPEN A. J. et RUSSEL G. F. M. — Effect of intravenous acetazolamide on cerebrospinal fluid pressure. *Lancet*, 1957, **2**, 926 - 927.
- COQUOIN-CARNOT M. et BARBARIN Y. — Mise en évidence histo-chimique de l'anhydrase carbonique. *Ann. Histochemie*, **1**, 217 - 220 (1956).
- CORCORAN A. C., MACLEOD C., DUSTAN H. P., PAGE I. H. — Effects of chlorothiazide on specific renal functions in hypertension. *Circulation*, **19**, 355 - 359 (1959).
- CORNISH A. L. — A clinical study of hydrochlorothiazide. *Antibiot. Med.*, **6**, 443 - 451 (1959).
- COTTIER P., WELLER J. M. et HOOBLER S. W. — Besonderheiten der renalen Wasser - und Elektrolytausscheidung bei essentieller Hypertonie. *Cardiologia* (Basel), **31**, 278 - 289 (1957).
- COTTIER P. T., WELLER J. M. et HOOBLER S. W. — Effect of an intravenous sodium chloride load on renal hemodynamics and electrolyte excretion in essential hypertension. *Circulation*, **17**, 750 - 760 (1958).
- COUNIHAN T. B., EVANS B. M. et MILNE M. D. — Observations on the pharmacology of carbonic anhydrase inhibitor « Diamox ». *Clin. Sci.*, **13**, 583 - 598 (1954).
- CRAWFORD J. D. et KENNEDY G. C. — Chlorothiazid in Diabetes insipidus. *Nature* (London), **183**, 891 - 892 (1959).
- CROSLEY A. P. Jr. et ROWE G. G. — Hemodynamic and metabolic response of human hypertensive kidney to sodium p-Sulfamyl-Benzoate. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **89**, 26 - 28 (1955).
- CROXATTO H. et LABARCA E. — Die Wirkung von synthetischem Oxytocin (Syntocinon) und Acetazolamid auf die Ausscheidung von Wasser, Natrium und Kalium. *Experientia* (Basel), **14**, 339 - 341 (1958).
- DAHL L. K. — Evidence for an increased intake of sodium in hypertension based on urinary excretion of sodium. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1957, **94**, 23 - 26.
- DANFORD H. G. et HERRIN R. C. — Adrenal, NaCl and experimental hypertension. *Amer. J. Physiol.*, 1952, **171**, 412 - 416.
- DARNIS F. et LUBETZKI J. — Les troubles du métabolisme hydrique et électrolytique dans les maladies du foie. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, **1**, 680 - 705 (1956).
- DAVENPORT H. W. — Gastric carbonic anhydrase. *J. Physiol.* (London), **97**, 32 - 43 (1939).
- DAVENPORT H. W. — The inhibition of carbonic anhydrase and of gastric acid secretion by thiocyanate. *Am. J. Physiol.*, **129**, 505 - 514 (1940).
- DAVENPORT H. W. — The inhibition of carbonic anhydrase by thiophene-2-sulfonamide and sulfanilamide. *J. Biol. Chem.*, **158**, 567 - 571 (1945).

- DAVENPORT H. W. — Carbonic anhydrase in tissue other than blood. *Physiol. Rev.*, 1946, **26**, 560 - 573.
- DAVENPORT H. W. — Carbonic anhydrase in nervous system. *J. Neurophysiol.*, **9**, 41 - 46 (1946).
- DAVENPORT H. W. et FISHER R. B. — Carbonic anhydrase in the gastrointestinal mucosa. *J. Physiol.* (London), **94**, 16 P (1938).
- DAVID A. et FELLOWES K. P. — Some pharmacological properties of 5-chloro-2, 4-disulphamyltolune « Disamide », an orally active diuretic agent. *J. Pharmacy a. Pharmacology*, **12** : 2, 65 - 73 (1960).
- DAVIES R. E. — Hydrochloric acid production by isolated gastric mucosa. *Biochem. J.*, **42**, 609 - 621 (1948).
- DAVIES R. E. et EDELMAN J. — The function of carbonic anhydrase in gastric mucosa. *Biochem. J.*, **43**, LVII (1948).
- DAVIES R. E. et EDELMAN J. — The function of carbonic anhydrase in the stomach. *Biochem J.*, **50**, 190 - 194 (1951).
- DAVIES R. E., GALSTON A. W. et WHITTAM R. — The effects of an inhibitor of carbonic anhydrase on sodium and potassium movements in brain and kidney slices. *Biochim. Biophys. Acta*, **17**, 434 - 439 (1955).
- DAVIES R. E. et LONGMUIR N. M. — Production of ulcers in isolated frog-gastric mucosa. *Biochem. J.*, **42**, 621 - 627 (1948).
- DAY R., FRANKLIN J. — Plant carbonic anhydrase. *Science*, **104**, 363 (1946).
- DE ALVAREZ R. R. et O'LANE J. M. — Influence of chlorothiazide on water and electrolytes excretion in preeclampsia. *J. A. M. A.*, **168**, 2226 - 2234 (1958).
- DE BERNARDINIS E. — Studies of the Differences of Osmotic Pressure between the Aqueous Humor and the Serum in some Species of Animals. *Experientia* (Basel), **14**, 14 - 15 (1958).
- DE BLASIS M. — La idroclorotiazide nel trattamento dell' ipertensione arteriosa. *Minerva Medica*, 1959, **50** : 42, 1665 - 1668.
- DE LEON A. C. Jr., DREIFUS L. S., BELLET S. — Urinary osmolar concentration : a means of evaluating early renal function changes in essential hypertension. *Am. J. Med. Sci.*, **239**, 144 (1960).
- DE STEVENS G., WERNER L. H., HALAMANDARIS A. et RICCA S. Jr. — Dihydrobenzothiazine dioxides with potent diuretic effect. *Experientia*, **14**, 463 (1958).
- DEL GRECO F., MASSON G. M. C., CORCORAN A. C., PAGE I. H. — Sodium excretion in hormonal hypertension. *Fed. Proc.*, **16**, 30 (1957).
- DELDIN D. W., RECTOR F. C. Jr., TENG H. C. — Effects of prolonged administration of Diamox on excretion of acid and carbonic anhydrase and glutaminase activities in the kidney. *Am. J. Physiol.*, **189**, 551 - 556 (1957).

- DELHOUGNE F. — Hyperventilation der Lungen und Magensaftsekretion. *Klin. Wschr.*, **6**, 804 - 805 (1927).
- DEMING Q. B. et LUETSCHER J. A. — Bio-assay of Desoxycorticosterone-like Material in Urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, **73**, 171.
- DENYS P. — Rôle des poumons, du tubule distal et de l'anion HCO_3 dans le maintien de la structure électrolytique des liquides organiques. *Sem. Hôp. Paris*, **36**, 1224 - 1230 (1960).
- DEMANET J. C., FRANKSON J. R. M., GRÉGOIRE P. E. et BASTENIE P. A. — Etude clinique d'un nouveau diurétique, l'hydrochlorothiazide, modifications de l'équilibre hydrique et électrolytique chez des patients avec et sans œdèmes. *Acta Clinica Belgica*, **14**, 3, 437 - 453 (1959).
- DIECKMANN W. J. et POTTINGER R. — Total exchangeable sodium and space in normal and pre-eclamptic patients determined with sodium. Preliminary report. *Amer. J. Obst. Gynecol.*, **74**, 816 - 833 (1957).
- DINGMAN J. F. — Hypothalamus and the endocrine control of sodium and water metabolism in man. *Am. J. Med. Sci.*, **235**, 79 - 99 (1958).
- DINON L. R., YUNG SUP KIM et VANDER VEER J. B. — "Clinical experience with chlorothiazide (Diuril), with particular emphasis on untoward responses. A report of 121 cases studied over a 15 month period". *Amer. J. Med. Sciences*, **236**, 533 - 545 (1958).
- DIRKEN M. N. J. et MOOK H. W. — The rate of gas exchange between blood cells and serum. *J. Physiol. (London)*, **73**, 349 - 360 (1931).
- DOBSON H. L., LIPSCOMB H. S., GREENE J. A. — Effect of oral diuretics on blood sugar. *J. Lab. Clin. Med.*, **50**, 808 (1957).
- DOLLERY C. T., HARRINGTON M., KAUFMANN G. — The mode of action of chlorothiazide in hypertension : with special reference to potentiation of ganglion-blocking agents. *Lancet*, 1959, **1**, 1215 - 1218.
- DORMAN P. J., SULLIVAN W. J. et PITTS R. F. — The renal response to acute respiratory acidosis. *J. Clin. Invest.*, **33**, 82 - 90 (1954).
- DRERUP A. L., ALEXANDER W. A., LUMB G. D., CUMMINS A. J. et CLARK G. M. — "Jaundice occurring in a patient treated with chlorothiazide". *New Engl. Med. J.*, **259**, 534 - 536 (1958).
- DUSTAN H. P. — Diet and diuretics in the management of hypertensive cardio vascular disease. *J. A. M. A.*, **172**, n° 18, 2052 - 2056 (1960).
- DUSTAN H. P., CUMMING G. R., CORCORAN A. C. et PAGE I. H. — A mechanism of chlorothiazide-enhanced effectiveness of antihypertensive ganglioplegic drugs. *Circulation*, **19**, 360 - 365 (1959).
- DUSTAN H. P., MASSON C. M. C. — Contribution of the adrenal cortex to renal and renoprival hypertension. *Circulation*, **17**, 765 - 767 (1958).
- DUSTAN H. P., POUTASSE E. F., CORCORAN A. C. et PAGE I. H. — Significance of renal function tests in renal hypertension. *Circulation*, **18**, 714 (1958).

- EDELMAN I. S., JAMES A. H., BADEN H., MOORE F. D. — Electrolyte composition of bone and the penetration of radiosodium and deuterium oxide into dog and human bone. *J. Clin. Invest.*, **33**, 122 - 131 (1954).
- EDER H. A., LAUSON H. D., CHINARD F. P., GREIF R. L., COTZIAS G. C. et VAN SLYKE D. D. — A study of the mechanisms of edema formation in patients with the nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.*, **33**, 636 - 656 (1954).
- ESCH I. — Zum Einfluss von Triazinderivaten auf die Diurèse, unter dem Einfluss von exogenem und endogenem antidiuretischen Hormon. *Dtsch. Med. Wschr.*, **84**, 1551 - 1553 (1959).
- ESKWITH I. S. — The management of congestive heart failure with a free salt intake. *Am. J. Cardiol.*, **3**, 181 - 191 (1959). - *Analyse in J. A. M. A.*, **170**, 387 (1959).
- EVANS E. — The aetiology of systemic hypertension. *Brit. Heart. J.*, **22**, 17 - 36 (1960).
- FABRE J. — Les surcharges en boissons dans le traitement des œdèmes cardiaques. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, **1**, 674 - 679 (1956).
- FABRE J. — Les troubles du métabolisme électrolytique dans l'insuffisance cardiaque. *Cardiologia*, **31**, 319 - 324 (1957).
- FABRE J. — Les nouveaux diurétiques. *Médecine et Hygiène*, **16**, 592 (1958).
- FABRE J. — Acquisitions récentes dans le domaine des diurétiques. *Praxis*, **47**, 1018 - 1021 (1958).
- FALBRIARD A., MULLER A. F. et ENGEL E. — Effets métaboliques d'un inhibiteur de la carboanhydrase associé à une surcharge en potassium. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, **1**, 29 - 38 (1956).
- FALBRIARD A., MULLER A. F., NEHER R. et MACH R. S. — Etudes des variations de l'aldostéroneurie sous l'effet de surcharge de potassium et de déperditions rénales et extra-rénales de sel et d'eau. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1955, **85**, 1218 - 1220.
- FANGE R., SCHMIDT-NIELSEN K. et ROBINSON M. — Control of secretion from the avian salt gland. *Am. J. Physiol.*, **195**, 321 - 326 (1958).
- FAUVERT R., HARTMANN L. et BOIVIN P. — Le volume sanguin total et les capitaux protidiques circulants au cours des hépatites chroniques alcooliques. *Sem. Hôp. Paris*, **13 B**, 299 (1955).
- FINNERTY F. A., BUCHHOLZ J. H. et TUCKMAN J. T. — Evaluation of chlorothiazide (Diuril) in the toxemias of pregnancy. *J. A. M. A.*, **167**, 141 - 144 (11 janvier 1958).
- FINNERTY F. A. Jr., BUCHHOLZ J. H., TUCKMAN J. et HAJJAR G. T. — Evaluation of chlorothiazide alone in the treatment of moderately severe and severe hypertension. *Circulation*, **18**, 719 - 720 (1958).

- FLEMING P. R., ZILVA J. F., BAYLISS R. I. S. et PIRKIS J. — Hydrochlorothiazide, a comparison with chlorothiazide. *Lancet*, **1959**, **1**, 1218 - 1221.
- FORBES G. B. — Isotope dilution as a measure of body composition in man. *Rochester (N. Y.) Univ. School of Medicine*, 1957, 23 p. *C. R. in Nuclear abstr.*, **13**, 510 (1959), A.E.C.U., 3856.
- FORD R. V. — Mechanisms of action of diuretics as revealed by potentiation studies. *J. Lab. Clin. Med.*, **50**, 814 (novembre 1957).
- FORD R. V. — Diuretic therapy of congestive heart failure. *Ann. New York Ac. Sci.*, **71**, 397 - 408 (1958).
- FORD R. V. — Clinical pharmacology of hydrochlorothiazide. *Southern Med. J.*, **52**, 40 - 45 (1959).
- FORD R. V. — Comparative effects on urinary electrolyte excretion following two benzothiadiazine diuretics, Flumethiazide and Chlorothiazide. *Am. J. Med. Sci.*, **239**, 165 - 166 (1960).
- FORD R. V., MOYER J. H. et SPURR C. L. — Clinical and laboratory observations on chlorothiazide (Diuril) : an orally effective non mercurial diuretic agent. *A. M. A. Arch. Int. Med.*, 1957, **100**, 582 - 596. - *C. R. in J. A. M. A.*, 1958, **166**, 301.
- FORD R. V. et NICKELL J. — Pharmacologic observations on a more potent benzothiadiazine diuretic (Be 724 A). *Amer. Heart. J.*, **59**, 215 - 223 (1960).
- FORD R. V., ROCHELLE J. B. III, HANDLEY C. A., MOYER J. H. et SPURR C. L. — Choice of a diuretic agent based on pharmacological principles. *J. A. M. A.*, **166**, 129 - 136 (1958).
- FORD R. V. et SPURR C. L. — Electrolyte excretion patterns due to chlorothiazide, new orally effective diuretic agent. *Read before the Southern Society for Clinical Research, New Orleans*, 26 janvier 1957, *abstr. Am. J. Med.*, **22**, 965 (1957).
- FORD R. V., SPURR C. L., MOYER J. H. — Problem of bioassay and comparative potency of diuretics : II. Carbonic anhydrase inhibitors as oral diuretics. *Circulation*, 1957, **16**, 394 - 398.
- FORD R. V., SPURR C. L. et MOYER J. H. — "The comparative potency of mercurials diuretics using human bio-assay techniques". *Am. Heart. J.*, **54**, 887 - 893 (1957).
- FRANKLIN E. C. — Reactions in liquid ammonia. II. — 1. The action of acid amides on the amides, imides and nitrides of certain heavy metals. 2. Metallic salts of acid ammono-esters. *J. Amer. Chem. Soc.*, **37**, 2279 - 2295 (1915).
- FREE A. H., DAVIES D. F. et MYERS V. C. — Effect of sulfanilamide accompanied by acid or alkali upon the acid-base equilibrium of the dog. Possible influence of carbonic anhydrase. *J. Biol. Chem.*, **147**, 167 (1943).

- FREIS E. D., WANKO A., WILSON I. M. et PARRISH A. E. — Chlorothiazide in hypertensive and normotensive patients. *Ann. New York Ac. Sci.*, **71**, 450 - 455 (1958).
- FREIS E. D., WANKO A., WILSON I. M. et PARRISH A. E. — Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (Diuril). Its use alone and combined with other antihypertensive agents. *J. A. M. A.*, **166**, 137 - 140 (1958).
- FREIS E. D., WILSON I. M. et PARRISH A. E. — Enhancement of antihypertensive activity with chlorothiazide. *Circulation*, **16**, 882 (1957).
- FRIEDBERG C. K. — Fluid and electrolyte disturbances in heart failure and their treatment. *Circulation*, **16**, 437 - 460 (1957).
- FRIEDBERG C. K., HALPERN M. et TAYMOR R. — The effect of intravenously administered 6063, the carbonic anhydrase inhibitor, 2-acetylamin-1,2,4 thiadiazole-5-sulfonamide, on fluid and electrolytes in normal subjects and patients with congestive heart failure. *J. Clin. Invest.*, **31**, 1074 - 1081 (1952).
- FRIEDBERG C. K., TAYMOR R., MINOR J. B., HALPERN M. — Use of diamox, Carbonic anhydrase inhibitor, as oral diuretic in patient with congestive heart failure. *New England J. Med.*, **248**, 883 - 889 (1953).
- FRIEDBERG V. — Die medikamentöse Beeinflussung der Flüssigkeitsretention bei den Schwangerschaftstoxikosen. *Dtsch. Med. Wschr.*, **84**, 1226 - 1231 (1959).
- FRIEDENWALD J. S. — Carbonic anhydrase inhibition and aqueous flow. *Amer. J. Ophthalmol.*, **39**, 59 - 64 (1955).
- FRIEDMAN S. M., NAKASHIMA M. et FRIEDMAN C. L. — Relation of saluretic and hypotensive effects of hydrochlorothiazide in the rat. *Am. J. Physiol.*, **198**, 148 - 152 (1960).
- FUHRMAN F. A. — Inhibition of active sodium transport in the isolated frog skin. *Amer. J. Physiol.*, **171**, 266 - 278 (1952).
- FULLER G. R., MCLEOD M. B. et PITTS R. F. — Influence of administration of potassium salts on the renal tubular reabsorption of bicarbonate. *Am. J. Physiol.*, **182**, 111 - 118 (1955).
- GAMBLE J. L. — Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid. *Harvard University Press, Cambridge Mass.*, 1947.
- GAUNT R. — Comparative studies on the pharmacological effects of new diuretics. in : SCHWEIGK H., BUCHBORN E., BOCK K. D. — Diuresis and Diuretica, an international symposium. *Springer Verlag, Berlin*, 1959, pp. 170 - 190.
- GESINK M. H. et BRADFORD H. A. — Trombocytopenic purpura associated with hydrochlorothiazide therapy. *J. A. M. A.*, **172**, 556 - 559 (1960).
- GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J. et DELZANT G. — Les effets de la chlorothiazide (et de l'hydrochlorothiazide) dans les syndromes polyurodipsiques. *Sem. Hôp. Paris*, **36**, 1579 - 1585 (1960).

- GILDER H., REDOL S. F., BARR D. et CHILD C. G. III. — Water distribution in normal subjects and in patients with Laënnec's cirrhosis. *J. Clin. Invest.*, **33**, 555 - 564 (1954).
- GOLD H., GREINER T. H., WARSHAW L., KWIT N. T. et GRANZ A. — Diuretic action of two carbonic anhydrase inhibitors in congestive failure. *J. A. M. A.*, **167**, 811 - 818 (1958).
- GOLBERG M. E. et HWANG K. — A study of the diuretic effect of dihydrochlorothiazide and its analogues in the rat. *Fed. Proc.*, **18**, 396 (1959).
- GOLDBLATT H. — Experimental renal hypertension. Mechanism of production and maintenance. *Circulation*, **17**, 642 - 647 (1958).
- Van GOOR H. — La répartition de l'anhydrase carbonique dans l'organisme des animaux. *Arch. Int. Physiol.*, **45**, 491 - 509 (1937).
- Van GOOR H. — Carbonic anhydrase. Its properties, distribution and significance for carbon dioxide transport. *Enzymologia*, **13**, 73 - 164 (1948).
- GORDON E. S. — Inactivation of salt-retaining hormone by liver. *J. Lab. Clin. Med.*, 1954, **44**, 803.
- GOTTSCHALK C. W., LASSITER W. E. et MYLLE M. — Localization of urine acidification in the mammalian kidney. *Am. J. Physiol.*, **198**, 581 - 585 (1960).
- GOTTSCHALK C. W. et MYLLE M. — Evidence for the countercurrent multiplier system for urine concentration. *Circulation*, **18**, 726 (1958).
- GOTTSCHALK C. W. et MYLLE M. — Micropuncture study of the mammalian urinary concentrating mechanism : evidence for the countercurrent hypothesis. *Amer. J. Physiol.*, **196**, 927 - 936 (1959).
- GRAHAM J. P. D. — Effect of chlorothiazide on a dibenamine-like compound. *J. Physiol. (London)*, **147**, 59 P (1959).
- GRANDJEAN T. — Emploi de l'hydrochlorothiazide, nouveau diurétique non mercuriel, en médecine ambulatoire. *Praxis*, **49**, 54 - 59 (1960).
- GREEN H., CAPPER S. A., BOCHER C. A. et LEOPOLD I. H. — Effect of acetazolamide (Diamox) on carbonic anhydrase activity of anterior uvea of the rabbit eye. *A. M. A. Archives of Ophtalmology*, **51**, 758 - 762 (1954).
- GREEN H., MANN M. J. — The bicarbonate-ion concentration of rabbit vitreous : before and after death of the animal. *Amer. J. Ophtalm.*, **44**, 480 - 483 (1957).
- GREEN H., MANN M. J., KROMAN H. S. — Elaboration of bicarbonate ion in intra-ocular fluids. IV Dynamic effects of acetazolamide (Diamox). *Amer. J. Ophtalm.*, **44**, 388 - 402 (1957).
- GRIBETZ D., CORSA L. Jr., COOK C. D., KEITEL H. G. et TALBOT N. B. — Measurement of total body exchangeable potassium and erythrocyte potassium in nephrotic children. *J. Clin. Invest.*, **33**, 680 - 684 (1954).

- GROLLMAN A. et SHAPIRO A.P. — The volume of the extracellular fluid in experimental and human hypertension. *J. Clin. Invest.*, **32**, 312 - 316 (1953).
- GROSSMAN A.J. et BATTERMAN R.C. — Effects of azetazolamide (Diamox) upon blood sugar of normal and diabetic patients. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, **93**, 255 - 256.
- HAMBURGER J., MATHE G. — Métabolisme de l'eau. Flammarion, Paris, 1952.
- HAMBURGER J. et RYCKEWAERT A. — Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du rein. 1 vol., 157 p. *Editions Médicales Flammarion, édit.*, Paris (1949).
- HAMMARSTEN E. O. et JORPES E. — Die Einwirkung der Pankreassekretion auf die Alkalireserve im Blute und auf die Wasserstoffionen-Konzentration in der Drüse. *Acta Med. Scand.*, **63**, 205 - 214 (1928).
- HANENSON I. B., TAUSSKY H. H., POLASKY N., RANSOHOFF W. et MILLER B. F. — Renal excretion of sodium in arterial hypertension. *Circulation*, **18**, 733 (1958).
- HANLEY T., JOWETT G. H., KILPATRICK R. et PLATTS M. M. — The role of carbonic anhydrase in renal reabsorption of bicarbonate. *J. Physiol.* (London), **145**, 277 - 288 (1959).
- HANLEY T. et PLATTS M. M. — Observations on metabolic effects of carbonic anhydrase inhibitor Diamox. Mode and rate of recovery from drug's action. *J. Clin. Invest.*, **35**, 20 - 30 (1956).
- HARBER L. C., LASHINSKY A. M., BAER R. L. — Skin manifestations of photosensitivity due to chlorothiazide and hydrochlorothiazide. *J. Invest. Derm.*, **33**, 83 - 84 (1959).
- HARBER L. C., LASHINSKY A. M. et BAER R. L. — Photosensitivity due to chlorothiazide and hydrochlorothiazide. *New Engl. J. Med.*, **261**, 1378 - 1381 (31 décembre 1959).
- HARGITAY B., KUHN W. — Das Multiplikationsprinzip als Grundlage der Harnkonzentrierung in der Niere. *Z. Elektrochem. angew. physik. Chem.*, **55**, 539-558 (1951).
- HARTMANN A. F., PERLEY A. M. et BARNETT H. L. — A study of some of the physiological effects of sulfanilamide. I Changes in the acid-base balance. *J. Clin. Invest.*, **17**, 465 - 472 (1938).
- HAVARD C. W. H. et FENTON J. C. B. — Clinical evaluation of hydrochlorothiazide. *Brit. Med. J.*, 1959, n° 5137, 1560 - 1565.
- HAZARD R. et PIGNARD P. — Sur les sulfamides inhibiteurs des fonctions tubulaires, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et hypoglycémifiants. *Actualités Pharmacologiques*, X^e série, 175 - 237 (1957).
- HEALEY L. A., MAGID G. J. et DEKER J. L. — Uric acid retention due to hydrochlorothiazide. *New England J. Med.*, **261**, 1358 - 62 (1959).

- HEGGLIN R. — Die Myokardfunktion bei Elektrolytstoffwechselstörungen. *Cardiologia*, **31**, 195 - 208 (1957).
- HEINEMANN H. O., DEMARTINI F. E. et LARAGH J. H. — The effect of chlorothiazide on renal excretion of electrolytes and free water. *Amer. J. Med.*, **36**, 823 - 824 (1959).
- HEJL Z. — Changes in cardiac output and peripheral resistance during simple stimuli influencing blood pressure. *Cardiologia*, **31**, 375 - 381 (1957).
- HEJTMANCIK M. R., HERRMANN G. R. et KROETZ F. W. — The effects of Su-5879 (Esidrix) in congestive heart failure and hypertension : a clinical evaluation. *Amer. Heart J.*, **57**, 490 - 500 (1959).
- HELMHOLZ H. F. et OSTERBERG A. E. — Role of excretion and bactericidal power of sulfanilamide (Prontylin) in the urine. *Proc. Staff. Meetings Mayo Clin.*, **12**, 377 - 381 (1937).
- HERBEUVAL R., CUNY G., MANCIAUX M. et STOICHEW Y. — Masse sanguine et liquides interstitiels dans l'hypertension artérielle. Facteurs de pronostic et influence thérapeutique. *Rapports du Congrès de Médecine de Stockholm*, pp. 129 - 139 (1954).
- HERRMANN G. R., HEJTMANCIK M. R., GRAHAM R. N. et MARBURGER R. C. — A new superior oral diuretic drug, chlorothiazide (Diuril), clinical evaluation. *Texas J. Med.*, **54**, 639 - 644 (1958).
- HESS R. — Die histochemische Analyse enzymatischer Vorgänge im Nierentubulus. In : SCHWIEGK H., BUCHBORN E., BOCK K. D. — Diuresis and Diuretica, an international symposium. *Springer Verlag*, Berlin, 1959, pp. 121 - 142.
- HILBERT T. et KROGSGAARD A. R. — Low Potassium level in severe hypertension. *Amer. J. Med. Sciences*, **236**, 487 - 491 (1958).
- HIMBERT J. et LENEGRE J. — Ischémie rénale des cardiaques. *Bull. Mém. Sté. Méd. Hôp., Paris*, **72**, 673 - 683 (1956).
- HIMBERT J., GELE P., SCEBAT L. et LENEGRE J. — L'ischémie rénale des cardiaques. I. Résultat du cathétérisme veineux rénal dans trente et un cas de cardiopathies non hypertensives. *Annales de Médecine*, **57**, 634 - 646 (1956).
- HIMBERT J. et SCEBAT L. — L'ischémie rénale des cardiaques. - IV. Influence de l'anxiété sur la circulation rénale des cardiaques. *Annales de Médecine*, **57**, 674 - 682 (1956).
- HIMBERT J., SCEBAT L. et LENEGRE J. — L'ischémie rénale des cardiaques. - II. Etude statistique du flux plasmatique rénal et de la filtration glomérulaire dans 138 cas de cardiopathies non hypertensives. *Annales de Médecine*, **57**, 647 - 662 (1956).
- HIMBERT J., SCEBAT L. et LENEGRE J. — L'ischémie rénale des cardiaques. - III. Etude statistique des résistances vasculaires rénales totales et segmentaires dans 129 cas de cardiopathies non hypertensives. *Annales de Médecine*, **57**, 663 - 673 (1956).

- HIRSCHLEIFER I., SHAFTEL N. et BEHR D. J. — Clinical experiences with a new carbonic anhydrase inhibitor as an oral diuretic. *New. Engl. J. Med.*, **237**, 1074 - 1076 (1957).
- HÖBER R. — Effect of some sulfonamides on renal secretion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **49**, 87 - 90 (1942).
- HOBGEN C. A. M. — Influence of exogenous carbon dioxide on isolated gastric mucosa. *Fed. Proc.*, **12**, 69 (1953).
- HOLLANDER F. — Gastric secretion of electrolytes. *Fed. Proc.*, **11**, 706 - 714 (1952).
- HOLLANDER W. et WILKINS R. W. — Chlorothiazide. New Type of Drug for Treatment of Hypertension. *Boston Med. Quart.*, **8**, 69 - 75 (septembre 1957).
- HOLLANDER W. Jr., WINTERS R. W., WILLIAMS T. F., BRADLEY J., OLIVER J. et WELT L. G. — Defect in the renal tubular reabsorption of water associated with potassium depletion in rats. *Amer. J. Physiol.*, **189**, 557 - 558 (1957).
- HOLTMEIER H. J. et MARTINI P. — Die Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Wasser bei Odemkranken während diätetischer und medikamentöser Behandlung. *Dtsch. Med. Wschr.*, **84**, 1208 - 1216 (1959).
- HOLZMANN M. — EKG und Elektrolyte. *Cardiologia* (Bâle), **31**, 209 - 218 (1957).
- HUNTER F. E. et LOWRY O. H. — The effects of drugs on enzyme systems. *Pharmacol. Rev.*, 1956, **8**, 89 - 135.
- IACOBELLIS M., MUNTWYLER E., GRIFFIN G. E. — Enzyme concentration changes in the kidney of protein and/or potassium deficient rats. *Amer. J. Physiol.*, **178**, 477 - 482 (1954).
- JACOBS M. H. et STEWART D. R. — The role of carbonic anhydrase in certain ionic exchanges involving the erythrocyte. *J. Gen. Physiol.*, **25**, 539 - 552 (1942).
- JAFFE M. O. et KIERLAND R. R. — Purpura due to chlorothiazide (Diuril). *J. A. M. A.*, **168**, 2264 - 2265 (1958).
- JANOWITZ H. D., COLCHER H. et HOLLANDER F. — Inhibition of gastric secretion of acid in dogs by carbonic anhydrase inhibitor, 2-acetylamino-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamide. *Amer. J. Physiol.*, **171**, 325 - 330 (1952).
- JANOWITZ H. D., DREILING D. A., ROLBIN H. L. et HOLLANDER F. — Inhibition of the formation of hydrochloric acid in the human stomach by diamox : the role of carbonic anhydrase in gastric secretion. *Gastroenterology*, 1957, **33**, 378 - 384. - *C. R. in J. A. M. A.*, 1958, **166**, 707.
- JANUSZEWICZ W., HEINEMANN H. O., DEMARTINI F. E. et LARAGH J. H. — A clinical study of the effects of hydrochlorothiazide on the renal excretion of electrolytes and free water. *New Engl. J. Med.*, 1959, **261**, 264 - 269.

- JOHNSTON D. H. — Acute pancreatitis in patients receiving chlorothiazide. *J. A. M. A.*, **170**, 2054 - 2056 (1959).
- JOUBE A. et AVRIL P. — Traitement ambulatoire par l'hydrochlorothiazide de l'hypertension artérielle. *Presse Médicale*, **68**, 105 - 106 (1960).
- JUEL - JENSEN B. E. et PEARS M. A. — Chlorothiazide in treatment of high blood-pressure. *Brit. Med. J.*, **5172**, 523 - 527 (1960 - 1961).
- KÄHLER J. H. — Neue Salidiuretika - Kritische Betrachtung ihrer Wirkungen. *Dtsch. Med. Wschr.*, **84**, 1455 - 1460 (1959).
- KAISER I. H. et GOODLIN R. C. — The effect of ammonium chloride induced maternal acidosis on the human fetus at term : II. Electrolytes. *Am. J. Med. Sci.*, **235**, 549 - 554 (1958).
- KEILIN D. et MANN T. — Carbonic anhydrase. *Nature* (London), **144**, 442 - 443 (1939).
- KELLER C. H. — Hydrochlorothiazid in der Behandlung chronischer Herzkrankheiten und anderer hydrophiler Zustände. *Dtsch. Med. Wschr.*, **84**, 1232 - 1236 (1959).
- KELLER H. — Über Inhibitoren der Carboanhydrase. *Hoppe. Seyler Zeitschrift für Physiol. Chem.*, **299**, 85 - 92 (1955).
- KELLER H. — Über den thermostabilen Co-Faktor der Carboanhydrase. *Hoppe. Seylers. Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, **299**, 104 - 111 (1955).
- KELLER H. — Über Aktivatoren der Carboanhydratase. *Hoppe. Seyl. Z. Physiol. Chem.*, 1957, **303** (1 - 3), 7 - 15.
- KEMP J. A. et FINDLEY T. — The choice of a diuretic with special reference to hydrochlorothiazide. *J. Med. Ass. Georgia*, **48**, 389 - 94 (1959).
- KENNEDY G. C. et CRAWFORD J. D. — Treatment of diabetes insipidus with hydrochlorothiazide. *Lancet*, 1959, **1**, 866 - 867.
- KERR D. N. S., READ A. E., SHERLOCK S. — Dihydrochlorothiazide in control of ascites. *Lancet*, 1959, **1**, 1221 - 1223.
- KESSLER R. H., HIERHOLZER K., GURD R. S. et PITTS R. F. — Localization of diuretic action of chlormerodrin in the nephron of the dog. *Am. J. Physiol.*, **194**, 540 - 546 (1958).
- KESSLER R. H., LOZANO R. et PITTS R. F. — Studies on structure-diuretic activity relationships of organic compounds of mercury. *J. Clin. Invest.*, **36**, 656 - 668 (1957).
- KINSEY V. E. — Comparative chemistry of aqueous humor in posterior and anterior chambers of rabbit eye. *A. M. A. Arch. Ophthalmol.*, **50**, 401 - 417 (1953).
- KIRK J. E. et FROM HANSEN P. — The presence of carbonic anhydrase in the media of the human aorta. *J. Geront.*, **8**, 150 - 157 (1953).

- KIRKENDALL W.M., PETERSON R.D. et ARMSTRONG M.L. — Salt loading and exchangeable electrolytes in patient without and with mild hypertension. *J. Lab. Clin. Med.*, **54**, 915 (1959).
- KISTER S.J. — Carbonic anhydrase inhibition. - VI. The effect of acetazolamide on cerebrospinal fluid flow. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **117**, 402 - 405 (1956).
- KLAPPER M.S. et RICHARD L. — Hydrochlorothiazide in the therapy of edema. *Southern Med. J.*, **52**, 1113 - 1118 (1959).
- KLEEMAN C.R., BASS D.E. et QUINN M. — Effect of 6063, sodium bicarbonate and ammonium chloride on electrolyte composition of thermal sweat. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **88**, 253 - 256 (1955).
- KNEBELMANN G. — Nouveaux diurétiques. *Marseille Médical*, **94**, (1957), 507 - 513.
- KOCH A. et WOODBURY D.M. — Carbonic anhydrase inhibition and brain electrolyte composition. *Am. J. Physiol.*, **198**, 434 - 440 (1960).
- KOCH R., PIVOTEAU C., VANROUX R. et SADOUL P. — Place du chlorothiazide et de l'acétazolamide dans le traitement des insuffisances respiratoires. *Rev. Méd., Nancy*, **84**, 306 - 315 (1959).
- KOWALSKI H.J., ABELMANN W.H. et MCNEELY W.F. — The cardiac output in patients with cirrhosis of the liver and tense ascites with observations on the effect of paracentesis. *J. Clin. Invest.*, **33**, 768 - 773 (1954).
- KRAKOFF I.H. et BALIS M.E. — Studies of the uricogenic effect of 2-substituted - Thiadiazoles in man. *J. Clin. Invest.*, **38**, 907 - 915 (1959).
- KRAMER Kurt. — Fortschritte der normalen Physiologie der Niere. *Klin. Wochschr.*, **37**, 109 - 116 (1959).
- KREBS H.A. — Inhibition of carbonic anhydrase by sulphonamides. *Biochem. J.*, **43**, 525 - 528 (1948).
- KREBS H.A. et ROUGHTON F.J.W. — Carbonic anhydrase as a tool in studying the mechanism of reactions involving H_2CO_3 , CO_2 or HCO_3^- . *Biochem. J.*, **43**, 550 - 555 (1948).
- KRÜCK F. — Klinische Untersuchungen zum wirkungs-mechanismus neuer Saluretika. *Dtsch. Med. Wschr.*, **84**, 1216 - 1220 (1959).
- KRUHOFFER P. — Handling of alkali metal ions by the kidney, in : Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Ergänzungswerk, *XIII* Band : The alkali metal ions in biology.* - Springer, édit., Berlin (1960), pp. 233 - 423.
- KURATA K. — Histochemical demonstration of carbonic anhydrase activity *Stain. Technol.* (1953), **28**, 231 - 233.
- LABADIE P. — Aperçus sur les problèmes posés par la physiopathologie des œdèmes. *Revue du Praticien*, **8**, 2804 - 2811 (1958), n° 24.

- LABORIT H., FAVRE R. et MORAND P. — Sur la régulation de l'équilibre hydro-électrolytique. *Presse Médicale*, **65**, 1567 - 1569 (1957).
- LAMARCHE M. — La mesure de la masse sanguine et des liquides interstitiels. *Thèse Méd.*, Nancy, 1952.
- LANGHAM E. M. — The effect of pressure on the rate of formation of the aqueous humour. *J. Physiol.* (London), **147**, 29 P. - 30 P. (1959).
- LARAGH J. H. — Effect of potassium chloride on hyponatremia. *J. Clin. Invest.*, **33**, 807 - 818 (1954).
- LARAGH J. H. — Mechanisms of edema formation and principles of management. Combined staff clinic. *Am. J. Med.*, **21**, 423 - 441 (1956).
- LARAGH J. H. — Some effects of chlorothiazide on electrolyte metabolism and its use in edematous states. *Ann. New York Ac. Sci.*, **71**, 409 - 419 (1958).
- LARAGH J. H., HEINEMANN H. O. et DEMARTINI F. E. — Effect of chlorothiazide on electrolyte transport in man. Its use in the treatment of edema of congestive heart failure, nephrosis and cirrhosis. *J. A. M. A.*, **166**, 145 - 152 (1958).
- LARAGH J. H., ULICK S. et LIEBERMAN S. — Rate of secretion of aldosterone by the adrenal cortex in normal man and in patients with heart failure, nephrosis and cirrhosis. *Circulation*, **18**, 745 - 746 (1958).
- LAROCHE C. et NENNA A. — Le chlorothiazide. *Presse Méd.*, **67**, 14, 549 - 551 (1959).
- LAUWERS P. — Mechanisms of action and use of chlorothiazide as an antihypertensive agent. *Int. Rec. Med.*, **172**, 530 - 533 (1959).
- LEAF A., MAMBY A. R., RASMUSSEN H. et MARASCO J. P. — Some hormonal aspects of water excretion in man. *J. Clin. Invest.*, **31**, 914 - 927 (1952).
- LEDINGHAM J. M. — The distribution of fluid and electrolytes in experimental hypertension. A Ciba foundation symposium. Hypertension. Humoral and Neurogenic factors. *Churchill*, édit., London, 1954, p. 250 - 262.
- BRAUN-MENENDEZ E. — Water and electrolytes in experimental hypertension. *Ibidem*, 238 - 249.
- LEINER M. — Von den Aktivatoren der Kohlensäure hydratase (K. A.). *Naturwissenschaften*, **44**, 182 - 183 (1957).
- LENEGRE J. et HIMBERT J. — Les conséquences circulatoires rénales du traitement de l'insuffisance cardiaque. *Presse Méd.*, 1956, **64**, 625 - 627.
- LEVINSKY N. G. et BERLINER R. W. — Changes in composition of the urine in ureter and bladder at low urine flow. *Am. J. Physiol.*, **196**, 549 - 553 (1959).

- LICHTWITZ A., PARLIER R., HIOCO et DELAVILLE M. — Essai d'une nouvelle classification physio-pathologique des œdèmes. *Ann. Biol. Clin.*, 1956, **14**, 122 - 147.
- LEIBER C. S. et LEFEVRE A. — Métabolisme ammoniacal et intermédiaire au cours du coma hépatique. *Acta Clinica Belgica*, **13**, 328 - 357 (1958).
- LIGOU J. C. et NAHAS G. G. — Etude de la chlorothiazide. *Presse Méd.*, **67**, 676 - 679 (1959).
- LOGEMANN W., GIRALDI P. N. et PARENTI M. A. (Milan). — Diuretic activity of chlorothiazide derivatives. *Nature* (London), **182**, 1510 - 1511 (1958).
- LUCCHELLI P., RIVA M., BERETTA G. M. — Primi rilievi sull' impiego in terapia diuretica dell' idroclorotiazide. *Minerva. Med.*, **50**, 1652 - 1656 (1959).
- LUETSCHER J. A. Jr. et JOHNSON B. B. — Chromatographic separation of the sodium - retaining corticoid from the urine of children with nephrosis, compared with observations on normal children. *J. Clin. Invest.*, **33**, 276 - 286 (1954).
- LUETSCHER J. A. Jr. et JOHNSON B. B. — Observations on the sodium retaining corticoid (aldosterone) in the urine of children and adults in relation to sodium balance and œdema. *J. Clin. Invest.*, 1954, **33**, 1441 - 1446.
- LUETSCHER J. A., NEHER R. et WETTSTEIN A. — Isolation of crystalline aldosterone from the urine of a nephrotic patient. *Experientia*, 1954, **10**, 456.
- MA L. — La chlorothiazide dans l'ascite de la cirrhose hépatique. *Médecine et Hygiène*, **405**, 422 (20 septembre 1958).
- MAC CALL M. F. et SINGER B. — Studies in nephrosis : chemical corticoids, salt — retaining factor and effect of ACTH. *J. Clin. Endocrinol.*, 1953, **13**, 1157 - 1168.
- MC CHESNEY E. W., SPRAGUE K. D. et BARLOW C. W. — The effect of sulfanilamide on the acid-base balance of dogs. *Am. J. Physiol.*, **126**, 567 - 568 (1939).
- MC DERMOTT W. V. — Metabolism and toxicity of ammonia. *New Engl. J. Med.*, **257**, 1076 - 1081 (1957).
- MAC LEOD C. A., DUSTAN H. P. et SCHNECKLOTH R. E. — Oligemia as basic to Chlorothiazide action in hypertension. *Clin. Res.*, **5**, 21 (1959). Cité par DUSTAN H. P., *J. A. M. A.*, **172**, 2052 - 2056 (1960).
- MACH R. S. et MACH E. — L'aldostérone endogène. Essai de classification des états d'hyperaldostéronisme. *Rev. Franc. Et. Clin. Biol.*, 1956, **1**, 619 - 630.
- MADSEN P. O. — The effect of the carbonic anhydrase inhibitor, Diamox, on urine electrolytes in normal and adrenalectomized dogs, and its

- possible relationship to serum bicarbonate. *Acta Physiol. Scand.*, **31**, 28 - 35 (1954).
- MAETZ J. — Le rôle biologique de l'anhydrase carbonique chez quelques Téléostéens. *Thèse Sciences*, Paris, 1955.
- MAETZ J. — Le dosage de l'anhydrase carbonique. Etude de quelques substances inhibitrices et activatrices. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **38**, 447 - 474 (1956).
- MAFFEI R. et ERRIGO E. — Osservazioni cliniche di laboratorio sull'attività diuretica dell' idroclorotiazide. *Minerva Med.*, **50**, 1625 - 1628 (1959).
- MAGID G. J., LEVITT S. H., HARPER H. A. et FORSHAM P. H. — Ammonia intoxication in a patient with cirrhosis treated with Chlorothiazide. *J. A. M. A.*, **168**, 35 - 39 (1958).
- MALVIN R. L., WILDE W. S. et SULLIVAN L. P. — Localization of nephron transport by stop flow analysis. *Am. J. Physiol.*, **194**, 135 - 142 (1958).
- MALVIN R. L., WILDE W. S., VANDER A. J. et SULLIVAN L. P. — Localization and characterization of sodium transport along the renal tubule. *Am. J. Physiol.*, **195**, 549 - 557 (1958).
- MANN T. et KEILIN D. — Sulphanilamide as a specific inhibitor of carbonic anhydrase. *Nature* (London), **146**, 164 - 165 (1940).
- MARAGE P. — La mesure de la masse sanguine et des liquides interstitiels en clinique. *Thèse Méd.*, Nancy, 1953.
- MAREN T. H. — Combined action of a mercurial and a carbonic anhydrase inhibitor on renal sodium excretion in dogs. *Fed. Proc.*, **14**, 366 (1955).
- MAREN T. H. — Carbonic anhydrase inhibition. - V. N⁵-substituted 2 - acetyl-amino-1, 3, 4-thiadiazole-5-sulfonamides = metabolic conversion and use as control substances. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **117**, 385 - 401 (1956).
- MAREN T. H., MAYER E. et WADSWORTH B. C. — Carbonic anhydrase inhibition. I. The pharmacology of Diamox (2-acetyl-amino-1, 3, 4-thiadiazole-5-sulfonamide). *Johns Hopk. Bull.*, **95**, 199 - 243 (1954).
- MAREN T. H. et ROBINSON B. — The pharmacology of acetazolamide as related to cerebrospinal fluid and the treatment of hydrocephalus. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **106**, 1 - 24 (1960).
- MAREN T. H., WADSWORTH B. C., YALE E. K. et ALONSO L. G. — Carbonic anhydrase inhibition. III. Effects of Diamox on electrolytes metabolism. *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, **95**, 277 - 321 (1954).
- MARSHALL E. K. Jr., CUTTING W. C. et EMERSON K. Jr. — The toxicity of sulfanilamide. *J. A. M. A.*, **110**, 252 - 257 (1938).
- MARTIN G. J., BALANT C. P., AVAKIAN S. et BEILER J. M. — Inhibition of carbonic anhydrase. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **93**, 284 - 287 (1954).

- MARTINI P. et KAISER K. — The importance of sodium chloride and its ions in the production and the treatment of hypertension. A CIBA Foundation symposium. Hypertension. Humoral and Neurogenic factors. Churchill, édit., London, 1954, p. 272 - 278.
- MECIANI L. et BRINA A. — La diidroclorothiazide (Esidrex) come diuretic e come ipotensivo. *Minerva Med.*, **50**, 1636 - 1665 (1959).
- MELDRUM N. U. et ROUGHTON F. J. W. — The CO_2 catalyst present in blood. *J. Physiol.* (London), **75**, 3 P (1932).
- MELBRUM N. U. et ROUGHTON F. J. W. — Carbonic anhydrase. Its preparation and properties. *J. Physiol.* (London), **80**, 113 - 142 (1933) - **80**, 143 - 170 (1933).
- MERTZ D. P. et SCHETTTLER G. — Vergleichende klinische Untersuchungen über neue Diuretica. Erfahrungen mit Hydrochlorothiazid. *Med. Klinik.*, **54**, 782 - 784 (1959).
- METCOFF J., NAKASONE N. et RANCE C. P. — On the role of the kidney during nephrotic edema : potassium excretion and sodium retention. *J. Clin. Invest.*, **33**, 665 - 679 (1954).
- MCHON P., LARCAN A. et VERT P. — L'acidose diabétique. A propos d'une conception métabolique nouvelle : une thérapeutique de restauration cellulaire. *Presse Méd.*, **67**, 969 - 972 (1959).
- MILLER W. H., DESSERT A. M. et ROBLIN R. O. — Heterocyclic sulfamides as carbonic anhydrase inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4893 (1950).
- MILLER D. V. et FORD R. V. — Observations on Amanozone (W-1191-2) a fiazine diuretic compound. *Amer. J. Med. Science*, **236**, 32 - 40 (1958).
- MILLICHAP J. G., WOODBURY D. M. et GOODMAN L. S. — Mechanism of the anticonvulsivant action of acetazolamide, a carbonic anhydrase inhibitor. *J. Pharmacol.*, **115**, 251 - 258 (1955).
- MILLICHAP J. G., THATCHER L. D. et WILLIAMS P. M. — Anticonvulsivant action of acetazoleamide, alone and in combination with ammonium chloride. *Fed. Proc.*, **14**, 370 - 371 (1955).
- MILNE M. D., SCRIBNER B. H. e CRAWFORD M. A. — Non-ionic diffusion and the excretion of weak acid and bases. *Am. J. Med.*, **24**, 709 - 729 (1958).
- MININNI G., CANGI G. — L'idroclorotiazide nella terapia dell'ipertensione arteriosa. *Minerva Med.*, **50**, 1613 - 1616.
- MOLLARET P., GOULON M. et TOURNILHAC M. — Contribution à l'étude des paralysies avec hyperkaliémie. II. - Les paralysies avec hyperkaliémie au cours de l'insuffisance rénale. III - L' « Adynamia episodica hereditaria » de GAMSTORP. IV. - Essai de synthèse générale. *Revue Neurologique*, **99**, 241 - 264 (1958).
- MONTERO A. C., ROCHELLE J. B. et FORD R. V. — Clinical pharmacology of Flumethiazide, a diuretic agent. *Amer. Heart. J.*, **57**, 484 - 489 (1959)

- MONTERO A. C., ROCHELLE J. B. et FORD R. V. — The use of Flumethiazide as an adjunct in the therapy of hypertension. *New England. J. Med.* (sous-presse, 1959).
- MONTGOMERY H. et PIERCE J. A. — The site of acidification of the urine within the renal tubule in Amphibia. *Am. J. Physiol.*, **118**, 144 - 152 (1937).
- MOREL F., AMIEL Cl. et FALBRIARD A. — Les mécanismes d'excrétion de l'eau par le rein étudiés à l'aide de l'eau tritiée chez le lapin au cours de l'épreuve de diurèse interrompue. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, **4**, 773 - 779 (1959).
- MOREL F. et FALBRIARD A. — Etude de la perméabilité des diverses parties du néphron pour les ions sodium et potassium. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, **4**, 471 - 474 (1959).
- MOSER M. — The use of chlorothiazide and its derivatives in the treatment of essential hypertension. *Int. Rev. Med.*, **172**, 523 - 529 (1959).
- MOYER J. H. — The use of diuretics in clinical medicine. *Geriatrics*, **13**, 489 - 511 (1958).
- MOYER J. H. — Human pharmacology of thiazide derivatives. *J. A. M. A.*, **170**, 2048 - 2054 (1959).
- MOYER J. H. et FORD R. V. — Laboratory and clinical observations on Ethoxzolamide (Cardrase) as a diuretic agent. *Am. J. Cardiol.*, **1**, 497 - 504 (1958).
- MOYER J. H., FORD R. V. et SPURR C. L. — Pharmacodynamics of Chlorothiazide (Diuril), an orally effective non mercurial diuretic agent. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1957, **95**, 529 - 531.
- MOYER J. H., FUCHS M., IRIE S. et BODI T. — Some observations on the pharmacology of hydrochlorothiazide. *Amer. J. Cardiol.*, 1959, **3**, 113 - 117 (janvier 1959).
- MOYER J. H., HEIDER C., PEVEY K. et FORD R. V. — The vascular status of a heterogeneous group of patients with hypertension, with particular emphasis on renal function. *Amer. J. Med.*, **24**, 164 - 176 (1958).
- MOYER J. H., HEIDER C., PEVEY K. et FORD R. V. — The effect of treatment on the vascular deterioration associated with hypertension, with particular emphasis on renal function. *Amer. J. Med.*, **24**, 177 - 192 (1958).
- MULLER A. F., MANNING E. L. et RIONDEL A. M. — Etude de l'aldostérone chez le sujet normal et chez le cardiaque œdémateux. *Schweiz. Méd. Wochs.*, **86**, 1362 - 1364 (1956).
- MULLER A. F., RIONDEL A. M. et MACH R. S. — Control of aldosterone excretion by changes in volume of body fluid. *Lancet*, 1956, **1**, 831 - 832.
- MULLER A. F., RIONDEL A. M. et MANNING E. L. — Mécanismes régulateurs de l'aldostérone chez l'homme. *Helv. Med. Acta*, 1956, **23**, 610 - 616.

- MULLER A. F., RIONDEL A. M., MANNING E. L. et MACH R. S. — Etude de l'aldostéronurie chez le sujet normal et le cardiaque œdémateux. I. - Effets des variations de l'apport en chlorure de sodium. *Schweiz. Med. Wochs.*, 1956, **86**, 1335 - 1339.
- MUNTWYLER E., GRIFFIN G. E. et IACOBELLIS M. -- Effect of sodium, chloride and potassium supplementation with and without Diamox, on muscle composition and renal electrolyte excretion in electrolyte - depleted rats. *Am. J. Physiol.*, **195**, 347 - 353 (1958).
- MURRAY J. F., DAWSON A. M. et SHERLOCK S. — Circulatory changes in chronic liver disease. *Amer. J. Med.*, **24**, 358 - 367 (1958).
- NAIMARK A., BRODOVSKY D. M. et CHERNIACK R. M. — The effect of a new carbonic anhydrase inhibitor (Dichlorophenamide) in respiratory insufficiency. *Am. J. Med.*, **38**, 368 - 375 (1960).
- NEISH A. C. — Studies on chloroplasts. - II. Their chemical composition and the distribution of certain metabolites between the chloroplasts and the remainder of the leaf. *Biochem. J.*, **33**, 300 (1939).
- NEUBAUER R. — Certain observations on the uptake of base in uremia and acidosis due to advanced renal disease. *Am. J. Med. Sci.*, 1954, **228**, 656 - 667.
- NEUBAUER R. A., MAGEE J. et DUNSMORE L. — Certain observations on sodium excretion in advanced renal disease. *Am. J. Med. Sci.*, 1954, **223**, 306 - 311.
- NICHOLS G. Jr., NICHOLS N., WEIL W. B. et WALLACE W. M. — The direct measurement of the extracellular phase of tissues. *J. Clin. Invest.*, **32**, 1299 - 1308 (1953).
- NIEDERMEIER W., STONE R. E., DREIZEN S. et SPIES T. D. — Effect of 2 Acetyl-amino-1, 3, 4-Thiadiazole-5-Sulfonamide (Diamox) on Sodium, Potassium, Bicarbonate and buffer content of saliva. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955, **88**, 273 - 275.
- NIJENSOHN C. M., RAPOPORT S., BERCONSKY L. O., LIPPENHOLTZ L. et BERCONSKY I. — Accion de la clorotiazida por la via oral sobre la diuresis y la excretion urinaria de electrolitos. *III^e Congrès Mondial de Cardiologie*, Bruxelles, 1958, *Résumé des Communications*, p. 556.
- NOBLE S. — Diurnal variations in excretion of chloride in normal subjects. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **95**, 679 - 680 (1957).
- NORDQVIST P., CRAMER G. et BJÖRNTORP P. — Thrombocytopenia during Chlorothiazide treatment. *Lancet*, 1959/1, 271 - 272 (n° 7067).
- NOVELLO F. C. et SPRAGUE J. M. — Benzothiadiazine dioxide as novel diuretics. Communications to the Editor. *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2028 - 2029 (avril 1957).
- NUSSBAUM H. E., LEFF W. A., MATTIA V. D. Jr. et HILLMAN E. — Fixed combination of chlorothiazide-reserpine in hypertension. *Am. J. Med. Sci.*, **236**, 786 - 789 (1958).

- OLBRICH O. — (Sunderland) - Renal function of the hypertensives and nephrosclerotics. *Rev. Med.*, Liège, **5** : 20, 647 - 649 (1950).
- OMACHI A. et MACEY R. L. — Intratubular fluid movement in dog kidney during stop flow. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **101**, 386 - 388 (1959).
- OREN B. G., RICH M. et BELLE M. S. — Chlorothiazide as a hyperuricidemic agent. *J. A. M. A.*, **168**, 16, 2128 - 2129 (1958).
- ORLOFF J., KENNEDY T. J. Jr. et BERLINER R. W. — The effect of potassium in nephrectomized rats with hypokalemic alkalosis. *J. Clin. Invest.*, **32**, 538 - 542 (1953).
- OVERALL J. E. et WILLIAMS C. M. — A note concerning sources of variance in determination of human plasma volume. *J. Lab. Clin. Med.*, **54**, 186 - 191 (1959).
- PALMIERI A. — Dati preliminari sull'attività diuretica dell' idroclorotiazide. *Minerva Medica*, **50**, 1628 - 1632 (1959).
- P'AN S. Y., SCRIBABINE A., McKERSIE D. E. et Mc LAMORE W. M. — The pharmacological activities of Benzthiazide (3-Benzylthiomethyl-6-Chloro - 7-Sulfamyl - 1, 2, 4-Benzothiadiazine - 1,1-dioxide), a non-mercurial diuretic. *The J. Pharmacol. a Exp. Therap.*, **128**, 122 - 130 (1960).
- PARENTI M. A. et CAPRARO V. — Alcuni dati farmacologici su di un altro diuretico di sintesi : la 6-cloro-7-N-metil solfonamido-1, 2, 4-benzotiadiazina-1,1 diossido 2-N-metil-3, 4 diidro. *Farmaco (Sci.)*, **14**, 707 - 713 (octobre 1959).
- PATHE G., GIOANNI Th. et MOREL A. — Première expérimentation d'un diurétique nouveau : le chlorothiazide. *Marseille Médical*, **95**, 651 - 669 (1958).
- PERLMUTT J. R. et OLEWINE D. A. — Alteration of renal response to carbonic anhydrase inhibitor by synthetic adrenal steroid. *Am. J. Physiol.*, **195**, 142 - 146 (1958).
- PERRIN A., FATH A., DESCROIX M. et DUPORTET M. B. — Un nouveau diurétique : Phydrochlorothiazide dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. *Lyon Médical*, **202**, 953 - 961 (1959).
- PERRIN A., FATH R., DESCROIX M. et DUPORTET B. — Lhydrochlorothiazide. Un nouveau diurétique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. *Presse Méd.*, **67**, 2013 - 2014 (1959).
- PETERMANN M. L. et HAKALA N. V. — Molecular kinetic and electrophoretic studies on carbonic anhydrase. *J. Biol. Chem.*, **145**, 701 - 705 (1942).
- PHILPOT F. J. et PHILPOT S. L. — A modified colorimetric estimation of carbonic anhydrase. *Biochem. J.*, **30**, 2191 (1936).
- PINES I. — L'influence de l'administration intra-veineuse ou intra-cardiaque d'acétazole-amide sur la fonction cardiaque du chien. *Arch. Int. Pharmacodynamie*, **112**, 84 - 101 (1957).

- PINES I., SALAZAR E. et LOPEZ T. — Antiarrhythmic properties of chlorothiazide. *Ann. New York Ac. Sc.*, **71**, 380 - 387 (1958).
- PITTMAN A. K. — Hydrochlorothiazide and Potassium excretion. *Lancet*, 1959, **1**, 837.
- PITTS R. F. — Some reflections on mechanisms of action of diuretics. *Am. J. Med.*, **24**, 745 - 763 (1958).
- PITTS R. F. — The physiological basis of diuretic therapy. Ch. Thomas, édit., Springfield Ill, 1959, 332 p.
- PITTS R. F. — Physiologie und pharmacologie des Ionenaustausches in der Niere. In : SCHWIECK H., BUCHBORN E. et BOCK K. D. — Diuresis and Diuretica, an international symposium, *Springer Verlag*, Berlin, 1959, p. 143 - 169.
- PITTS R. F. et ALEXANDER R. S. — The renal reabsorptive mechanism for inorganic phosphate in normal and acidotic dogs. *Amer. J. Physiol.*, **142**, 648 - 662 (1944).
- PITTS R. F. et ALEXANDER R. S. — The nature of the renal tubular mechanism for acidifying the urine. *Amer. J. Physiol.*, **144**, 239 - 254 (1945).
- PITTS R. F., GURD R. S., KESSLER R. H. et HIERHOLZER K. — Localization of acidification of urine, potassium and ammonia secretion and phosphate reabsorption in the nephron of the dog. *Amer. J. Physiol.*, **194**, 125 - 134 (1958).
- PITTS R. F., KRUCK F., LOZANO R., TAYLOR D. W., HEINDENREICH O. P. A. et KESSLER R. H. — Studies on the mechanism of diuretic action of chlorothiazide. *J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, **123**, 89 - 97 (1958).
- PITTS R. F. et LOTSPEICH W. D. — Bicarbonate and the renal regulation of acid-base balance. *Am. J. Physiol.*, **147**, 138 - 154 (1946).
- PITTS R. F. et SARTORIUS O. W. — Mechanism of action and therapeutic use of diuretics. *Pharmacol. Rev.*, **2**, 161 - 226 (1950).
- PLATTS M. M. — Hydrochlorothiazide, a new oral diuretic. *Brit. Med. J.*, 1959, **1**, n° 5137, 1565 - 1568.
- PLICHET A. — Un nouveau diurétique : la chlorothiazide. *Presse Méd.*, **66**, 429 (1958).
- POSNER A. — Use of a New Carbonic Anhydrase Inhibitor (Cardrase) in glaucoma. *Am. J. Ophth.*, **45**, 225 - 227 (1958).
- RABAGLIATI V. — Osservazioni sull' effetto diuretico e sul comportamento degli elettroliti urinari in corso di trattamento con idroclorotiazide. *Minerva Med.*, **50**, 1648 - 1652 (1959).
- RAVINA A. — Quelques nouveaux diurétiques : le chorhydrate de chlorazinal, l'hydrochlorothiazide, l'hydroflumethiazide. *Presse Méd.*, **67**, 2021 - 2022 (1959).

- READ E. E., LAIDLAW J. L., HASLAM R. et SHERLOCK S. — La chlorothiazide dans les affections hépatiques. *Arch. Mal. App. Digest. et Mal. Nutrition*, **47**, 937 - 948 (1958).
- REDEKER A. G., KUZMA O. T., REYNOLDS T. B. — An effective treatment of refractory ascites in cirrhosis of the liver. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, **105**, 594 - 600 (1960).
- REES J. R., ZILVA J. F. et BAYLISS R. I. S. — The clinical use of « chlorothiazide » and its comparison with others diuretics. *III^e Congrès Mondial de Cardiologie. Résumé des Communications*, p. 127 - 128 (Bruxelles, 1958).
- RELIAN A. S., ETSTEN B. et SCHWARTZ W. B. — The regulation of renal bicarbonate reabsorption by plasma carbon dioxide tension. *J. Clin. Invest.*, **32**, 972 - 978 (1953).
- RELMAN A. S. et SCHWARTZ W. B. — The kidney in potassium depletion. *Am. J. Med.*, **24**, 764 - 773 (1958).
- REMENCHIK A. P., SCOENBERGER J. A. et DYNIEWICZ J. M. — Changes in body water compartments during the course of acute renal insufficiency and their relation to water and electrolyte excretion. *Am. J. Med. Sci.*, **235**, 189 - 200 (1958).
- RENZI A. A., CHART J. J. et GAUNT R. — Sulfonamides compounds with high diuretic activity. *Toxicology a. appl. Pharmacol.*, **1**, 406 - 416 (1959).
- RENZI A. A., GIGGEY M., STEN M. et ULSAMER G. — Diuretic activity of hydrochlorothiazide in the rat. *Fed. Proc.*, **18**, 436 (1959).
- REUBI F. — Die Anwendung von Diuretica bei Nierenkranken. In : *Diuresis and Diuretica, an international Symposium. Schwiegk. H., Buchborn E. et Bock K. D., édit., Springer Verlag, édit., Berlin, 1959, p. 276 - 296.*
- RICHARDS A. N. et WALKER A. M. — Methods of collecting fluid from known regions of the renal tubules of amphibia and of perfusing the lumen of a single tubule. *Am. J. Physiol.*, **118**, 111 - 120 (1937).
- RICHET G. — Eau et Obésité. *Rev. Fr. et Clin. Biol.*, 1957, **2**, 22 - 25.
- RICHET G. — Liquides interstitiels du rein et élaboration de l'urine. *Rev. Fr. et Clin. et Biol.*, **5**, 17 - 19 (1960).
- RICHTERICH R. — Natriuretic potency of hydrochlorothiazide in humans. *Experientia*, **14**, 458 (1958).
- RICHTERICH R. — Erfahrungen mit Chlotride, einem oralem, quecksilberfreien Diureticum, in der Therapie kardialer Odeme. a) *Schweiz. Med. Wochschr.*, **88**, 906 - 910 (1958) ; b) *Schweiz. Med. Wochschr.*, **88**, 931 - 934 (1958).
- RICHTERICH R. — Experimentell-Klinische Untersuchungen über Hydrochlorothiazid (Esidrex), ein neues diuretisch wirksames Sulfonamid. *Klinische Wochenschrif*, **38** (fasc. 7), 355 - 365 (1959).

- RICHTERICH R. — Potassium loss during treatment with chlorothiazide and hydrochlorothiazide. *Lancet*, 1959, **1**, 1153 - 1154.
- RICHTERICH R., SPRING P. et THONEN H. — Klinische Erfahrungen mit Hydrochlorothiazid, einem neuen, oral verabreichbaren Sulfonamid-diureticum. *Schw. Medizin. Wochenschrift*, **89**, 353 - 361 (1959).
- RINSLER M. G. et RIGBY B. — Function of Aldosterone in the metabolism of Sodium and Water in pregnancy. *Brit. Med. J.*, 1957, **2**, 966 - 969 (26 octobre 1957).
- RISSEL F., SCHNACK H., STEFENELLI N. et WEWALKA F. — Die Wirkungen von Hydrochlorothiazid auf den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel bei Leberzirrhosen. *Dtsch. Med. Wschr.*, **84**, 1221 - 1225 (1959).
- ROBEL P. et BAULIEU E. E. (1959). — Mesure de l'aldostéronurie chez des malades hypokaliémiques. *Rev. Fr. et Clin. Biol.*, **4**, 595 - 596 (1959).
- ROBERTS K. E., RANDALL H. T., SANDERS H. L. et HOOD M. — Effects of potassium on renal tubular reabsorption of bicarbonate. *J. Clin. Invest.*, **34**, 666 - 672 (1955).
- ROBLIN R. O. et CLAPP J. W. — The preparation of heterocyclic sulfonamids. *J. Amer. Chem. Sc.*, **72**, 4890 - 4892 (1950).
- ROCHELLE J. B., BULLOCK A. C. et FORD R. V. — Potentiation of antihypertensive therapy by use of Chlorothiazide. *J. A. M. A.*, **168**, 410 (1958).
- ROCHELLE J. B. III, MOYER J. H. et FORD R. V. — Dichlorphenamide as a diuretic agent. *Am. J. Med. Sci.*, **235**, 168 - 178 (1958).
- ROMANI J. D. — L'hyperaldostéronisme secondaire de l'insuffisance cardiaque. Etude pathogénique et implications physiopathologiques. *Presse Méd.*, **68** : 12, 441 - 443 (1960).
- ROSENFELD J. B. et BREST A. N. — Clinical observations on the use of three thiazide derivatives in the treatment of essential hypertension. *Int. Rev. Med.*, **172**, 517 - 522 (1959).
- ROUGHTON F. J. W. — Recent work on carbondioxide transport in blood. *Physiol. Rev.*, **15**, 241 (1935).
- ROUGHTON F. J. W. et BOOTH V. H. — The manometric determination of activity of carbonic anhydrase under varied conditions. *J. Biol. Chem.*, **40**, 309 - 319 (1946).
- ROUGHTON F. J. W. et BOOTH V. H. — The effect of substrate concentration, pH and other factors upon the activity of carbonic anhydrase. *J. Biol. Chem.*, **40**, 319 - 330 (1946).
- ROUGHTON F. J. W. et CLARK A. M. — Carbonic anhydrase. In : The enzymes, édit. by J. B. SUMNER and K. MYRBÄCK, vol. 1 pt 2, pp. 1250 - 1265. *Academic. Press*, New York, 1951.
- ROUGIER G. — La physiologie du tube urinifère. *Presse Méd.*, **65**, 1461 - 1467 (1957).

- RULLI V., BONANNI L. et CONCINA B. — Studio clinico dell'effetto diuretico del 4-amino-6-clorobenzen-1,3-disulfametilamide. *Confronto con altri diuretici noti. Il Policlinico*, **23**, 793 - 799 (1959).
- RUSSO H. F., BAER J. E., NOLL R. M. et BEYER K. H. — Evaluation of chlorothiazide, a saluretic diuretic agent, in the dog. *Feder. Proc.*, **16**, 333 (1957).
- SADOUL P. et SAUNIER C. — L'équilibre acido-basique en pathologie respiratoire. *Revue Méd. de Nancy*, **80**, 151 - 204 (1959) - supplément.
- SCALFI L., JACOMO A., GUERRIERI R., D'ANGELO V. et BUONONCONTI R. — Trattamento dell'ipertensione arteriosa con idroclorotiazide. *Minerva Médica*, **50**, 42, 1668 - 1672 (1959).
- SCHAFER H. H. et WITHAM A. C. — Hyperkaliémie d'origine digitalique et tolérance digitalique dans l'urémie expérimentale et l'acidose due au NH_4Cl . *III^e Congrès Mondial de Cardiologie. Résumés des Communications*, p. 146 (Bruxelles, 1958).
- SCHIEVE J. F. et WILSON W. P. — The changes in cerebral vascular tone in experimental metabolic alkalosis and acidosis. *J. Clin. Invest.*, **31**, 659 (1952).
- SCHREIBER S. S., BAUMAN A., YALOW R. S. et BERSON S. A. — Blood volume alterations in congestive heart failure. *J. Clin. Invest.*, **33**, 576 - 586 (1954).
- SCHREINER G. E. — Chlorothiazide in renal disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **71**, 420 - 429 (1958).
- SCHREINER G. E. et BLOOMER H. A. — Effect of chlorotiazide on the edema of cirrhosis, nephrosis, congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *New England J. Med.*, **257**, 1016 - 1022 (1957).
- SCHWARTING (GERD). — Diuretische und saluretische Wirkungen von Chlorotiazid, unter normalen und pathologischen Bedingungen. *Klin. Woch. Schr.*, **37**, 476 - 483 (1959).
- SCHWARTZ G., STECHEL G. H., FISHMAN S. I. et FRANKHAUSER A. — Clinical therapeutic evaluation of hydrochlorotiazide (hydrodiuril). *J. A. M. A.*, **170**, 2057 - 2060 (1959).
- SCHWARTZ W. B. — The effect of sulfanilamide on salt and water excretion in congestive heart failure. *New England J. Med.*, **240**, 173 - 177 (1949).
- SCHWARTZ W. B., PORTER R. et RELMAN A. S. — Electrolyte and water diuresis produced by inactive N_5 substituted acetazoleamide. *Fed. Proc.*, **15**, 166 (1956).
- SCOTT D. A. et FISHER A. M. — Carbonic anhydrase. *J. Biol. Chem.*, **144**, 371 (1942).
- SERPI G. et BRUNDO P. — Esperienze cliniche sull'azione diuretica dell'idroclorotiazide. *Minerva Med.*, **50**, 1633 - 1638 (1959).
- SHERLOCK S., READ A. E., LAIDLAW J. L. et HASLAM R. — Chlorotiazide in liver disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **71**, 430 - 437 (1958).

- SHIVE W., ACKERMANN W.W., GORDON M., GETZENDANER M.E. et EAKIN R.E. *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 725 (1947). « 5 (4) - Amino - 4 (5) - Imidazolecarboxamide. a precursor of purines ».
- SHOOK N. W., DAVIES D. F., Mc DONALD R. K., SALOMON D. H., MILLER J. H. et LANDOUNE M. — Age changes in renal function. *Rev. Méd.*, Liège, **5** : 20, 649 - 651 (1950).
- SIMMONS D. H., ASSALI N. A. et AVEDON M. — Relative influence of respiratory and metabolic acid-base changes on renal acid. excretion. *Am. J. Physiol.*, **198**, 237 - 243 (1960).
- SINGER B. et WENER J. — Excretion of sodium-retaining substances in patients with congestive heart failure. *Am. Heart J.*, **45**, 795 - 801 (1953).
- SKEGGS L. T. Jr. et KAHN J. R. — Renal pressor system in hypertension. Evidence for circulating hypertensin in chronic renal hypertension. Nature and activity of purified hypertensin. *Circulation*, **17**, 658 - 663 (1958).
- SLATER J. D. H. et NABARRO J. D. N. — « Clinical experience with chlorothiazide ». *Lancet*, 1958, **1**, 124 - 127.
- SMIRK H., Mc QUEEN E. G. et MORRISON R. B. I. — Chlorothiazide and hydrochlorothiazide in management of hypertension. *Brit. Med. J.*, **5172**, 515 - 518 (1960 - 1).
- SMITH H. W. — Symposium on secretion of electrolytes : renal excretion of sodium and water. *Fed. Proc.*, **11**, 701 - 705 (1952).
- SOBOTKA H. et KANN S. — Carbonic anhydrase in fishes and invertebrates. *J. Cell. Comparat. Physiol.*, **17**, 341 (1941).
- SOLOMON A. K. — Electrolyte secretion in the pancreas. *Fed. Proc.*, **11**, 722 - 731 (1952).
- SOLOMON S. — Transtubular electrical potentials of the rat kidney. *Fed. Proc.*, **15**, 174 - 175 (1956).
- SOLOMON S. — A method for investigating net water fluxes across individual proximal tubules. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **101**, 221 - 223 (1959).
- SORCINI G., MONTI G., DE PACE G. — Sperimentazione clinica di un nuovo preparato diuretico a struttura sulfamidica. *Minerva Med.*, **50**, 1620 - 1624 (1959).
- SOUTHWORTH H. — Acidosis associated with the administration of para-amino-benzene-sulfonamide (Prontylin). *Proc. Soc. Exptl. Biol.*, **26**, 58 - 61 (1937).
- SPIES T. D., NIEDERMEIER W. et STONE R. E. — A note on hydrochlorothiazide as a therapeutic agent. *South. Med. J.*, **52**, 984 - 985 (1959).
- SPRAGUE J. M. — The Chemistry of diuretics. *Ann. New York Ac. Sci.*, **71**, 328 - 343 (1958).

- STADIE W.C. et O'BRIEN H. — The catalysis of the hydration of carbon dioxide and dehydration of carbonic acid by an enzyme isolated from red blood cells. *J. Biol. Chem.*, **103**, 521-529 (1933).
- STAHL J., DORNER M. et STORCK L. — Effets thérapeutiques d'un nouvel agent diurétique : le chlorothiazide. *Strasbourg Médical*, **9**, 744-751 (1958).
- STEIN M., SCHWARTZ R. et MIRSKY I.A. — The anti-diuretic activity of plasma of patients with hepatic cirrhosis, congestive heart failure, hypertension and other clinical disorders. *J. Clin. Invest.*, **33**, 77-81 (1954).
- STENGER E.G. — Zur Pharmakologie von HYGROTON^R, einem neuen Sali-Diureticum. *Med. exp.*, **1**, 300-304 (1959).
- STILL E.U., BENNETT A.L. et SCOTT V.B. — A study of the metabolic activity of the pancreas. *Am. J. Physiol.*, **103**, 509-523 (1933).
- STRAUSS M.B. et SOUTHWORTH H. — Urinary changes due to sulfanilamide administration. *John Hopkin's Hosp. Bull.*, **63**, 41-45 (1938).
- SULLIVAN L.P., WILDE W.S. et MALVIN R.L. — Renal transport sites for K, H and NH₃. Effect of impermeant anions on their transport. *Am. J. Physiol.*, **198**, 244-251 (1960).
- TAGGART J.V. — Mechanisms of renal tubular transport. *Am. J. Med.*, **24**, 774-784 (1958).
- TAPIA F.A., DUSTAN H.P., SCHNECKLOTH R.A., CORCORAN A.C. et PAGE I.H. — Enhanced effectiveness of ganglion-blocking agents in hypertensive patients during administration of a saluretic agent (Chlorothiazide). *Lancet*, 1957 - **2**, 7 000, 831-833.
- TAQUINI A.C., BLAQUIER P. et TAQUINI A.C. Jr. — Studies on the renal humoral mechanism of chronic experimental hypertension. *Circulation*, **17**, 672-675 (1958).
- TAQUINI A.C., RONCORONI A.J., ARAMENDIA P. et ROS A.M. — Sensitivity of respiratory center to carbon dioxide in emphysema and cor pulmonale : effects of carbonic anhydrase inhibition. *Amer. Heart J.*, **54**, 319-341 (1957).
- TENNEY S.M. et TSCHETTER A.B. — Decrease in oxygen consumption associated with prolonged administration of the carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide (Diamox). *Am. J. Med. Sci.*, **237**, 23-26 (1959).
- THOMPSON C.M. et DESIDERIO V.C. — The use of chlorothiazide and hydrochlorothiazide in hepatic edema. *Int. Rec. Med.*, **172**, 543-550 (1959).
- THOMPSON W.T. Jr., RICHARDSON D.W. et WINGO C.F. — The treatment of respiratory acidosis with a potent carbonic anhydrase inhibitor (Dichlorophenamide). *Am. J. Med. Sci.*, **236**, 603-609 (1958).
- TISCH D.E., HOEKSTRA J.B. et PINDELL M.H. — Pharmacology of two new oral diuretic agents : 7-sulfamyl-6-trifluorimethyl - 1, 2, 4 benzo-

- thiadiazine - 1,1 - dioxide (BL-H320), and 7-sulfamyl-6-trifluoromethyl - 3, 4 - dihydro - 1, 2, 4 - benzothiadiazine - 1,1 - dioxide (BL-H346). *Fed. Proc.*, vol. **18**, 451 (1959).
- TOBIAN L. et BINION J. — Artery wall electrolytes in renal and D. CA hypertension. *J. Clin. Invest.*, **33**, 1407 - 1414 (1954).
- TOBIAN L., MARTIN S. et EILERS W. — Effect of pH on norepinephrine induced contractions of isolated arterial smooth muscle. *Am. J. Physiol.*, **196**, 998 - 1002 (1959).
- TOBIAN L. et REDLEAF P. D. — Effect of hypertension on arterial wall electrolytes during desoxycorticosterone administration. *Am. J. Physiol.*, **189**, 451 - 454 (1957) - *Analyse in Circulation*, **17**, 980 (1958).
- TRICOT R., NOGRETTE P. et ALDERETE B. — Etude clinique de l'hydrochlorothiazide dans l'insuffisance cardiaque. *Lyon Médical*, **203**, 51 - 69 (1960).
- TRUNIGER B. — Untersuchungen zum Problem des sekundären Hyperaldosteronismus bei Odem-krankheiten. *Helv. Med. Acta*, **27**, 119 - 154 (1960).
- TSCHIRGI R. D., FROST R. W. et TAYLOR J. L. — Inhibition of cerebrospinal fluid formation by a carbonic anhydrase inhibitor, 2-acetylaminio-1, 3, 4-thia diazole-5-sulfonamide (Diamox). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **87**, 373 - 376 (1954).
- TUCKER H. F. et BALL E. G. — The activity of carbonic anhydrase in relation to the secretion and composition of pancreatic juice. *J. Biol. Chem.*, **139**, 71 - 80 (1941).
- TUPPER R., WATTS R. W. E. et WORMALL A. — Some observations on the zinc in carbonic anhydrase. *Biochem. J.*, **48**, XXXVII (1951) - *Biochem. J.*, **50**, 429 - 432 (1951).
- ULLRICH K. J. — Über die Funktion des Nierenmarkes. *Deut. Med. Wschr.*, **85**, 1197 - 1202 (1959).
- UNGER A. M., MAGEE J. H. et RICHARDSON D. W. — Occult renal impairment in hypertension. *Circulation*, **18**, 791 (1958).
- VANDER A. J., MALVIN R. L., WILDE W. S. et SULLIVAN L. P. — Re-examination of salt and water retention in congestive heart failure. *Amer. J. Med.*, **25**, 497 - 502 (1958).
- VANDER A. J., MALVIN R. L., WILDE W. S. et SULLIVAN L. P. — Localization of the site of action of chlorothiazide by stop-flow analysis. *J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, **125**, 19 - 22 (1959).
- VELDSTRA H. — Synergism and potentiation, with special reference to the combination of structural analogues. *Pharmacol. Rev.*, 1956, **8**, 339 - 387 (cf. p. 372).
- VERNIORY A., VERBANCK M. et TOPPET N. — Etude des effets de l'hydrochlorothiazide sur la rétention d'eau et l'excrétion rénale des électrolytes. *Acta Clinica Belgica*, **14**, 3, 454 - 473 (1959).

- VERTES V. et SOPHER M. — Clinical studies on hydrochlorothiazide. Antihypertensive and metabolic effects. *J. A. M. A.*, **170**, 1271 - 1273 (1959).
- VESIN P. — Le traitement des œdèmes cirrhotiques par les stéroïdes. Mécanisme et perspectives. *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie*, **3**, 137 (1958).
- VESIN P. — Les œdèmes. Nouvelles études biologiques, cliniques et thérapeutiques. *Sem. Hôp. Paris*, **34** : 32/33, 1938 - 1949 (1958).
- VESIN P. — La signification biologique de la rétention du sodium dans les œdèmes. *Sem. Hôp. Paris*, **35** : 5, 335 - 336 (1959).
- VESIN P. et CATTAN R. — Les indications des nouveaux diurétiques dans les œdèmes cirrhotiques. *Revue du Praticien*, **10**, 817 - 822 (1960).
- VESIN P., FUNEL P., LEMONNIER F. et BEAULIEU E. E. — Réduction de l'hyperaldostéronisme au cours d'une cirrhose ascitique sous l'action de la delta-cortisone. *Sem. Hôp. Paris*, **32** : 62, 3205 - 3208 (1956).
- VEYRAT R., ENGEL E., DEMANET J. C. et MACH R. S. — Influence de saignées et de diurétiques sur l'excrétion urinaire de l'aldostérone chez les cardiaques. *Path. Biol.*, **7**, 427 - 433 (1959).
- VIVIEN P. — L'anhydrase carbonique et ses inhibiteurs. *Annales de Médecine*, **56**, 95 - 109 (1955).
- WAINFELD B., YARVIS J. J. et SCHWARTZ I. R. — Effectiveness of an oral, non mercurial diuretic : clinical trial with thirtyfive patients. *Circulation*, **17**, 918 - 921 (1958).
- WALKER A. M., BOTT P. A., OLIVER J. et McDOWELL M. C. — The collection and analysis of fluide from single nephrons of the mammalian kidney. *Am. J. Physiol.*, **134**, 580 - 595 (1941).
- WALKER A. M. et HUDSON C. L. — The reabsorption of glucose from the renal tubule in amphibia and the action of phlorhizin upon it. *Am. J. Physiol.*, **118**, 130 - 143 (1937).
- WALKER A. M. et HUDSON C. L. — The role of the tubule in the excretion of urea by the amphibian kidney, with an improved technique for the ultra-micro determination of urea nitrogen. *Am. J. Physiol.*, **118**, 153 - 166 (1937).
- WALKER A. M. et HUDSON C. L. — The role of the tubule in the excretion of inorganic phosphates by the amphibian kidney. *Am. J. Physiol.*, **118**, 167 - 173 (1937).
- WALKER A. M., HUDSON C. L., FINDLEY T. Jr. et RICHARDS A. N. — The total molecular concentration and the chloride concentration of fluid from different segments of the renal tubule of amphibia. *Am. J. Physiol.*, **118**, 121 - 129 (1937).
- WALKER A. M. et OLIVER J. — Methods for the collection of fluid from single glomeruli and tubules of the mammalian kidney. *Am. J. Physiol.*, **134**, 562 - 579 (1941).

- WALKER A. M., SCHMIDT C. F., ELSOM K. A. et JOHNSTON C. G. — Renal blood flow of unanesthetized rabbits and dogs in diuresis and anti-diuresis. *Am. J. Physiol.*, **118**, 95 - 110 (1937).
- WANKO A. et FREIS E. D. — Altered vascular responsiveness following chlorothiazide or mercurial diuresis in normotensive subjects. *Circulation*, **18**, 792 (1958).
- WARSHAW L. J. — Evaluation of chlorothiazide in the diuretic therapy of congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **3**, 167 - 179 (1959).
- WATSON W. C., THOMSON T. J. et BUCHANAN J. M. — Clinical and laboratory studies with chlorothiazide : an oral diuretic. *Lancet*, 1958/1 ; 1191 - 1201. — *Abstr. J. A. M. A.*, **168**, 468 (1958).
- WAYGOOD E. R. — Carbonic anhydrase (Plant and Animal). In : COLOWICK S. P. et KAPLAN N. O., *Methods in Enzymology*, Academic Pres. Inc., édit. ; New York, 1955, volume II, pp. 836 - 846.
- WAYNE E. J., BLUHM M. M. et CROOKS J. — Studies of body composition in normal and pathological states, using isotope dilution techniques. *II^e Conférence des Nations Unies pour l'utilisation pacifique de l'Energie Atomique*. A/CONF/15/P/279, 18 p.
- WEBSTER L. T. Jr. et DAVIDSON C. S. — Production of impending hepatic coma by a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **91**, 27 - 31 (1956).
- WENER J., FRIEDMAN R., MAYMAN A. et SCHUCHER R. — Hydrochlorothiazide (Hydrodiuril) in the management of cardiac œdema. *Canal. Med. Ass. J.*, **84**, 221 - 227 (1959).
- WESSON L. G. Jr. — Effects of acute elevation of blood CO₂ tension on renal excretion of chloride and sodium by the anesthetised dog. *Am. J. Physiol.*, **196**, 529 - 533 (1959).
- WESTON R. E., GROSSMANN J., BORUN E. R. et HANENSON I. B. — The pathogenesis and treatment of hyponatremia in congestive heart failure. *Amer. J. Med.*, **25**, 558 - 572 (1958).
- WHITE F. N., SAMBHI M. P. et GROLLMAN A. — Renal function in hypertensive cardiovascular disease of rat. *Am. J. Physiol.*, **198**, 221 - 22 (1960).
- WIDIMSKY J., FEJRAROVA M. H. et FEJRAR Z. — Changes of cardiac output in hypertensive disease. *Cardiologia*, **31**, 381 - 389 (1957).
- WILDE W. S. et MALVIN R. L. — Graphical placement of transport segments along the nephron from urine concentration pattern developed with stop flow technique. *Am. J. Physiol.*, **195**, 153 - 160 (1958).
- WILKINS R. W. — New drugs for hypertension with special reference to chlorothiazide. *New. Engl. J. Med.*, **257**, 1026 - 1030 (1957).
- WILKINS R. W. — Precautions in use of antihypertensive drugs, including chlorothiazide. *J. A. M. A.*, **167**, 801 - 807 (1958).

- WILKINS R. W., HOLLANDER W., CHOBANIAN A. V. — Chlorothiazide in hypertension : studies on its mode of action. *Ann. New York Acad. Sc.*, **71**, 465 - 472 (1958).
- WILSON I. M. et FREIS E. D. — Extracellular fluid and plasma volume changes in non-œdematous hypertensive after prolonged treatment with chlorothiazide. *Circulation*, **18**, 800 (1958).
- WILSON I. M. et FREIS E. D. — Relationship between plasma and extracellular fluid volume depletion and the antihypertensive effect of chlorothiazide. *Circulation*, **20**, 1028 - 1036 (décembre 1959).
- WINER B. M. — Studies of the content and distribution of sodium, potassium and water in arterial hypertension. *Circulation*, **18**, 800 - 801 (1958).
- WIRZ H. — Der osmotische Druck des Blutes in der Nierenpapille. *Helv. Physiol. Acta.*, **11**, 20 - 29 (1953).
- WIRZ H. — Der osmotische Druck in den corticalen Tubuli der Ratteniere. *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta*, **14**, 353 - 362 (1956).
- WIRZ H. et BOTT P. A. — Potassium and reducing substances in proximal tubule fluid of the rat kidney. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **87**, 405 - 407 (1954).
- WIRZ H., HARGITAY B. et KUHN W. — Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie. *Helv. Physiol. Acta*, **9**, 196 - 207 (1951).
- WISTRAND P. J. — Carbonic anhydrase in the anterior uvea of the rabbit. *Acta Physiol. Scand.*, **24**, 144 - 148 (1951).
- WOLFE S. J., FAST B., STORMONT J. M. et DAVIDSON C. S. — Sodium diuresis from Amphenone given to patients with cirrhosis and ascites. *New. Engl. J. Med.*, **257**, 215 - 218 (1957).
- WOLFF H. P., KOCZOREK K. R. et BUCHBORN E. — Aldosteronuria in œdema. Internat. Symposium on Aldosterone, 1958. *Churchill*, édit., London, pp. 193 - 206.
- WYNNE DAVIES D. — Acetazolamide therapy with renal complications. *Brit. Med. J.*, 1959, **5116**, 214 - 215.
- YAKUSHIJI T., KIKUCHI T., YAMAMOTO J. et KURIAKI K. — Effect of sympathectomy and vagotomy on carbonic anhydrase activity, oxidative phosphorylation, high energy phosphates content and electrolytes content of the gastric mucosa. *Amer. J. Physiol.*, **192/3**, 476 - 478 (1958).
- YEOMAN J. C. — Sulphonamide for epilepsy. *Brit. Med. J.*, 1938, **2**, 261.
- YOUNG D. S., FORRESTER T. M. et MORGAN T. N. — A comparison of the diuretic action of the chlorothiazide analogues. *Lancet*, 1959, **2**, 765.
- ZATUCHNI J., KING W. et RESINSKI M. — Hydrochlorothiazide a new saluretic. *Amer. J. Med. Sci.*, **237**, 479 - 487 (1959).
- ZATUCHNI J., KING W. et RESINSKI M. — Hydrochlorothiazide and its effects upon the urine content of sodium, potassium and chloride. *The Amer. J. Med. Sci.*, **238** : 6, 747 - 752 (1959).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	3
HISTORIQUE	7
ETAPES BIOLOGIQUES	15
A) ROLE PHYSIOLOGIQUE DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE	16
a) Cinétique de la réaction $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{CO}_3\text{H}_2$	16
b) Propriétés physico-chimiques de l'anhydrase carbonique ..	19
c) Mode d'action de l'anhydrase carbonique	21
d) Méthodes de dosage	22
e) Méthodes de détection histo-chimique	24
f) Répartition tissulaire	24
sang	25
rein	26
estomac	26
pancréas	27
glandes salivaires	27
système nerveux	28
œil	28
peau, glandes sudoripares	29
g) Rôle physiologique	29
respiration	29
rein	31
estomac	37
pancréas	39
salive	41
sueur	42
système nerveux central	42
liquide céphalo-rachidien	43
œil : rétine et cristallin	44

organes reproducteurs	45
homéostasie	46
D INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE	47
a) Inhibiteurs non spécifique	49
b) Inhibiteur plasmatique de Booth	50
c) Inhibiteurs spécifiques de l'anhydrase	53
— Structure chimique	53
— Mode d'action : Spécificité	54
Cinétique	54
Mécanisme d'action	56
— Action pharmacologique	58
Respiration	58
Estomac	60
Pancreas	61
Salive	61
Glandes sudoripares	61
Plexus chroïdes	61
Humour aqueuse	62
Cerveau	63
— Action locale	65
Modifications urinaires	65
Mécanisme de l'action diurétique	67
Epuisement de l'action diurétique	68
— Action sur le milieu intérieur	69
— Emploi thérapeutique	70

L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

I — PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES	75
a) Structure chimique et synthèse	75
b) Propriétés physico-chimiques	76
c) Inhibition de l'anhydrase carbonique « in vitro »	78
II. — PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	78
a) Toxicité	78
b) Absorption - Répartition dans l'organisme - Elimination ..	80
— Action pharmacologique générale	84
- Appareil cardio-vasculaire	84
— Effets anticholinergique, antihistaminique, spasmolytique	84

d) Action sur les fonctions où intervient l'anhydrase carbonique	84
Respiration	84
Sécrétion gastrique	85
Autres sécrétions digestives	85
LCR et humeur aqueuse	86
Autres actions	86
e. Action sur l'élimination rénale	87
1) Etude expérimentale chez l'animal	87
— Elimination aqueuse	87
— Elimination sodée	88
— Elimination potassique	88
— Elimination chlorée	88
— Elimination bicarbonatée	88
— pH urinaire	88
Hydrochlorothiazide et minéralocorticoïdes	89
» et hormone anti-diurétique..	89
» et acidose - alcalose	90
2 Effet diurétique chez l'homme	91
Puissance diurétique comparée - posologie	91
Excrétion de l'eau	91
» du sodium	92
» du potassium	92
» du chlore	94
» des bicarbonates : pH urinaire	94
» de l'urée	94
» de l'acide urique	95
f) Action sur le milieu intérieur	97
Volume plasmatique et liquides extra-cellulaires	97
Tests d'hémoconcentration - Hématocrite, Protidémie.	
Résistivité	99
Composition du milieu intérieur	99
Sodium	100
Potassium	101
Chlore	104
pH et bicarbonates	106
Urée	107
Acide urique	108
Conclusion	109

III. — MECANISME D'ACTION	110
a) Localisation anatomo-histologique et physiologique de l'action de l'hydrochlorothiazide sur l'organisme	111
b) Action de l'hydrochlorothiazide sur les mécanismes tubulaires de transport des électrolytes	116
1) Activités inhibitrice de l'anhydrase carbonique ..	117
2) Analogie avec les diurétiques organo-mercuriels ...	121
3) Mécanisme d'action propre aux diurétiques benzothiadiaziniques	122
IV. — APPLICATIONS CLINIQUES	127
A. — Traitement des syndromes œdémateux	128
a) Œdèmes d'origine cardiaque	128
1) Justification du traitement. Le syndrome biologique de l'insuffisance cardiaque	128
2) Application clinique	130
b) Œdèmes d'origine hépatique - Cirrhose ascitique	136
1) Justification biologique. Les perturbations hydro-électrolytiques au cours des affections hépatiques ..	137
2) Application clinique	140
c) Place de l'hydrochlorothiazide dans le traitement des néphropathies œdémateuses	145
1) Intérêt des diurétiques dans le traitement des affections rénales	145
2) Application clinique	148
d) Syndromes œdémateux d'origines diverses	153
Application clinique	154
e) Place de l'hydrochlorothiazide dans le traitement des syndromes œdémateux	156
B. — Hypertension artérielle	157
— Application clinique	159
Posologie	160
Incidents thérapeutiques	161
— Résultats	162
A. Résultats immédiats	
1) Hydrochlorothiazide utilisé seul	162
2) Hydrochlorothiazide utilisé en association	162
a) avec la réserpine	162
b) avec la dihydro-hydrazinophthalazine	163
c) avec la réserpine et la dihydro-hydrozinoptalazine	163

B) Résultats après traitements prolongés

a) Association hydrochlorothiazide - Réserpine	163
b) Association hydrochlorothiazide -dihydrohydrozinophthalazine	164

DISCUSSION DES RESULTATS

1) Justification de l'association médicamenteuse	164
2) Choix de la posologie	166
3) Les échecs du traitement	166
4) Modifications du fonctionnement rénal	167

CONCLUSION	172
------------------	-----

CONCLUSIONS GÉNÉRALES	175
-----------------------------	-----

OBSERVATIONS PERSONNELLES	178
---------------------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE	227
---------------------	-----

Vu :

Nancy, le 13 juin 1960.

Le Président de thèse,

Professeur R. HERBEUVAL.

VU ET APPROUVÉ :

Nancy, le 14 juin 1960.

Le Doyen,

P. SIMONIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 16 juin 1960.

Le Recteur de l'Académie,

Président du Conseil de l'Université,

G. MAYER.

SOCIÉTÉ
D'IMPRESSIONS
TYPOGRAPHIQUES

2, rue René-d'Anjou
Tél. 24-37-52 - NANCY
